

**Untersuchungen zum chemischen Verhalten der Chinuclidin-Einheit aus  
den *Cinchona*-Alkaloiden  
für die Transformation zu funktionalisierten Chinuclidinen**

**Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover**

**zur Erlangung des Grades**

**Doktor der Naturwissenschaften  
- Dr. rer. nat. -**

**genehmigte Dissertation**

**von**

**Dipl.-Chemiker Olaf Schrake  
geboren am 29. Januar 1970  
in Hameln**

**1999**

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc  
Koreferent: Prof. Dr. H. Meyer  
Tag der Promotion: 31.05.1999

## Kurzfassung

Schrake, Olaf

### **Untersuchungen zum chemischen Verhalten der Chinuclidin-Einheit aus den *Cinchona*-Alkaloiden für die Transformation zu funktionalisierten Chinuclidinen**

Thema der vorliegenden Dissertation ist die selektive Transformation der 2-Hydroxymethylchinuclidine aus den *Cinchona*-Alkaloiden. In der Arbeit wurden systematische Untersuchungen zum chemischen Verhalten dieser Systeme zur Darstellung von Liganden für die asymmetrische Katalyse und pharmakologisch interessanten Verbindungen durchgeführt.

Zielgerichtet auf die Erarbeitung von geeigneten Methoden zur Umfunktionalisierung der C9-Hydroxygruppe wurden Ansätze zur Erklärung und Überwindung der Literatur-bekannten Reaktionsträgheit dieses Zentrums entwickelt.

Die im Grundzustand bevorzugte Konformation und die besonderen stereoelektronischen Gegebenheiten erschweren die  $S_N2$ -Reaktion. Ausschließlich Aryl-Schwefel- und Phosphorverbindungen ließen sich ohne weitere Aktivierung mit den dargestellten  $\beta$ -Aminomesylaten in einer nukleophilen Substitution umsetzen. Die Halogenide, die in der Vergangenheit nur unter harschen Bedingungen und in schlechten Ausbeuten mit dem C9-Alkohol reagierten, konnten in effizienter Weise durch den Einsatz von Lithiumkationen zur Aktivierung des Substrats in den Molekülverband eingeführt werden. Die Mitsunobu-Reaktion erwies sich für Sauerstoff- und Stickstoff-Nukleophile als geeignet.

Eine angestrebte C-C-Bindungsknüpfung war auf diese Weise zunächst nur in geringen Ausbeuten durchführbar. Der Einsatz von Cäsiumfluorid unter besonderen Reaktionsbedingungen ermöglichte die effektive Darstellung der C9-Cyanide. Ausschließlich nach dieser Methode konnten ebenfalls die entsprechenden Sulfone dargestellt werden, die eine C-C-Bindungsknüpfung an C9 ermöglichen sollten. Über die Wittig-Horner-Reaktion mit aromatischen Carbonylverbindungen wurden Vorläufer für *Cinchona*-Alkaloid-Analoga dargestellt.

Die Umkehrung der Reaktivität an C9 durch Metall-Halogen-Austausch lieferte einen neuen Zugang zu enantio- und diastereomerenreinen 3,4-disubstituierten Piperidinen. Durch eine Variation der Reaktionsbedingungen gelang die Darstellung eines neuartigen bis-*tertiären* 1,2-Diamins mit Chinuclidin- und Piperidin-Einheit in optisch reiner Form.

Die systematische Untersuchung der Oxidation des C9-Kohlenstoffatoms erbrachte drei Methoden, die erstmalig die selektive Oxidation von 2-Hydroxymethylchinuclidinen erlaubt. Die entsprechenden Methylester konnten dabei in diastereomerenreiner Form erhalten werden.

Die Transformation der C5-Vinylgruppe führte zu 2,5-disubstituierten Chinuclidinen mit C10/C11-Dreifachbindung und durch Diolsplaltung der entsprechenden Diole zu den C10-Aldehyden.

## Abstract

Schrake, Olaf

### **Studies on the Chemical Behaviour of the Quinuclidine Unit of *Cinchona* Alkaloids for the Transformation towards Functionalized Quinuclidines**

The *Cinchona* alkaloids are commercially the most important alkaloid family. They are produced worldwide at an estimated 700 t per annum and are used in soft drinks and as pharmaceuticals. Although *Cinchona* alkaloids have been known and studied for over 350 years and a great deal of literature has appeared, this class of alkaloids still bearing various synthetic challenges. Quincorine<sup>®</sup> and Quincoridine<sup>®</sup>, two new scalemic  $\beta$ -amino alcohols containing four stereogenic centres each, including the N-chiral 1 *S*-configured bridghead, can be prepared easily in a one-pot reaction from the corresponding *Cinchona* alkaloids quinine and quinidine, respectively.

This PhD thesis focuses on selective transformations of the 2-hydroxymethylquinuclidine unit derived from *Cinchona* alkaloids. New approaches in asymmetric ligand synthesis and synthesis of pharmacologically interesting compounds were developed through systematic investigation and methodology development.

According to the literature, the 9-hydroxygroup is a rather unreactive functionality. The present work offers a basic understanding for the low reactivity and presents new methods to overcome this problem.

The low reactivity in  $S_N2$  reactions is due to the preferred conformation in the ground state and the special stereoelectronic situation at carbon C9. Only strong nucleophiles, such as aryl-thio and -phosphorus compounds underwent nucleophilic substitution of the prepared  $\beta$ -mesylated quinuclidines without any further activation. Compared to the low yields reported in the literature, halogenation at C9 is now efficiently possible using lithium halides. The Mitsunobu reaction proved to be suitable for the introduction of oxygen and nitrogen nucleophiles. Furthermore C-C bond formation was achieved using the cyano group as a one carbon building block. This reaction proceeded exclusively in the presence of cesium fluoride under optimized reaction conditions in excellent yields, whereas all standard methods failed completely.

Conversion of the 9-hydroxy group to the corresponding diphenylphosphine oxide gave rise to variety of *Cinchona* alkaloid analogues using the Wittig-Horner reaction conditions. Due to the stronger anion stabilizing character, the prepared sulphonylated quinuclidines is a versatile intermediate for an elegant and efficient synthesis of *Cinchona* alkaloid analogues.

Umpolung at carbon C9 without an anion stabilising group led to a new approach to enantio- and diastereomerically pure 3,4-disubstituted piperidines. Through distinct variation of reaction conditions the synthesis of the novel bis-*tertiary* 1,2-diamines, containing one quinuclidine and one piperidine unit in optically pure form was achieved.

Through systematic investigations, three methods were identified for the first time for a selective oxidation of the 2-hydroxymethylquinuclidine. The corresponding methyl esters were isolated in enantio- and diastomerically pure form.

In order to complete synthetic access to disubstituted quinuclidines, the C5 and C10 positions were examined. The transformation of the vinyl group led to a number of 2,5-disubstituted quinuclidines with different functional groups, such as acetylenes and aldehydes.

**Schlagworte:**

Chinuclidine, S<sub>N</sub>2 Reaktionen, chirale Liganden

**Keywords:**

quinuclidines, S<sub>N</sub>2 displacements, chiral ligands

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Für die Überlassung dieses vielseitigen und interessanten Themas sowie für die freundliche Unterstützung und anregenden Diskussionen während dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, herzlich bedanken.

Allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises Hoffmann danke ich für ein angenehmes Arbeitsklima, hilfreiche Diskussionen und Spaß im „Sozialraum“. Meinen Laborkollegen Ulrike Eggert und Henning Reuter danke ich herzlich für die sehr angenehme und freundliche Atmosphäre im „Raum für spezielle Arbeiten“.

Bei der Arbeitsgruppe „*Cinchona*-Alkaloide“, insbesondere bei Wilfried Braje und Heiko Franz möchte ich mich für die großartige Zusammenarbeit und interessanten Diskussionen bedanken.

Mein Dank gilt desweiteren folgenden Personen und Institutionen:

- Herrn Prof. Dr. H. Meyer für seine stete Diskussionsbereitschaft und die Übernahme des Koreferats;
- Herrn Prof. Duddeck und Herrn Dr. E. Hofer für wertvolle und hilfreiche Diskussionen; der Spektroskopieabteilung, insbesondere Dr. E. Hofer, M. Rettstadt und D. Körtje für die durchgeführten Messungen und ihr großes Engagement bei schwierigeren Aufgabestellungen;
- Herrn Dr. R. Wartchow, Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover, für die Erstellung der wichtigen Röntgenstrukturanalysen;
- Frau Dr. J. Frelek, Universität Warschau, für die CD-Messungen;
- Herrn Prof. Dr. V. Wray (GBF, Braunschweig) für die Durchführung spezieller NMR-Experimente;
- der Firma Buchler Chininfabrik GmbH, Braunschweig, für die Unterstützung durch eine großzügige Spende von QCI und QCD und das Interesse an der vorliegenden Arbeit;
- Frau E. Mettig für die immer freundliche Unterstützung in organisatorischen Belangen;
- der Graduiertenförderung des Landes Niedersachsen für ein Promotionsstipendium;
- Christian Stark, Jens Frackenpohl, Oliver Gaertzen und Martin Huisman für das Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit;
- Henning Reuter und Lars Haustedt für ihre geduldige Unterstützung am Computer;
- Imke Peters, Ute Morowski, Timo Stellfeld und Philipp Greene (University of Cambridge, UK) für ihre engagierte Mitarbeit im Rahmen ihrer Praktika; insbesondere Heiko Franz für seine Arbeiten zum Kapitel 6.1 im Rahmen seines Schwerpunktpraktikums;

Einen besonderen Dank für ihre freundschaftliche sowie moralische und tatkräftige Unterstützung möchte ich denen aussprechen, die mir - über den Laboralltag hinaus – die letzten Jahre zu einer unvergeßlichen Zeit gemacht haben; stellvertretend seien Ralf, Katrin, Christian, Olli, Henning, Matthias, Willi und Sabine genannt.

Bei Petra möchte ich mich herzlich für ihre Geduld, den behutsamen Umgang mit einem Streßgeplagten und die nächtlichen Beruhigungsspaziergänge bedanken.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, danke ich für materielle und moralische Unterstützung und für ihre Geduld mit mir in der „heißen Phase“.

## Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	Me	Methyl
Ac	Acetyl	min	Minute(n)
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung	mmol	Millimol
ADDP	1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin	Ms	Mesyl
APT	Attached Proton Test	NMO	N-Methyl-morpholin
Bn	Benzyl	NOE	Nuclear Overhauser Effect
BOC	<i>tertiär</i> -Butoxycarbonyl	OTf	Triflat
Bu	Butyl	Ph	Phenyl
<sup>t</sup> Bu	<i>tertiär</i> -Butyl	<sup>i</sup> Pr	<i>Iso</i> -Propyl
BuLi	n-Butyllithium	Phe	Phenanthrolin
Bz	Benzoyl	PTC	Phasentransferkatalyse
COSY	Zweidimensionales NMR- Spektrum	Pyr	Pyridin
d	Tag(e)	QCI	Quincorine, (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2- Hydroxymethyl-5-vinyl-1- azabicyclo[2.2.2]octan
de	Diastereomerenüberschuß	QCD	Quincoridine, (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2- Hydroxymethyl-5-vinyl-1- azabicyclo[2.2.2]octan
DBAD	Di- <i>tertiär</i> -Butylazodicarboxylat	RT	Raumtemperatur
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]- undecen-7	SET	Single Electron Transfer
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	TBAP	Tetra- <sup>n</sup> butylammoniumper- manganat
DCM	Dichlormethan	TBDMS	<i>Tertiär</i> -Butyldimethylsilyl-
DEAD	Diethylazodicarboxylat	TBP	Tributylphosphin
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N- oxid
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	THF	Tetrahydrofuran
DMAP	Dimethylaminopyridin	TIPS	Triisopropylsilyl-
DMF	Dimethylformamid	TMG	Tetramethylguanidin
DMS	Dimethylsulfid	TMS	Trimethylsilyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	TosMIC	<i>para</i> -Tosyl-methyl-isocyanid
DTBB	Ditertiärbutylbiphenyl	TPAP	Tetraisopropylammoniumper- ruthenat
ee	Enantiomerenüberschuß	TPP	Triphenylphosphin
eq	Äquivalente	Ts	Tosyl
Et	Ethyl	verd.	Verdünnt(e)
FAB	Fast Atom Bombardment		
ges.	gesättigt		
h	Stunde(n)		
HMPA	Hexamethylphosphorsäure- triamid		
LAH	Lithiumaluminiumhydrid		
LDA	Lithiumdiisopropylamid		
Lsg.	Lösung		
M	molar		
<i>m</i> -CBA	<i>m</i> -Chlorbenzoesäure		
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure		

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Die Bedeutung der Cinchona-Alkaloide</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Chinuclidine</b>	<b>6</b>
1.2.1	Bedeutung von Chinuclidinen in der Pharmakologie	7
1.2.2	Synthese von Chinuclidinen	8
<b>2</b>	<b>AUFGABENSTELLUNG</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>ZIELMOLEKÜLE UND GEPLANTE SYNTHESSEN</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Liganden mit 1,2-Funktionsgruppenabstand</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>QCI und QCD als Vorläufer für unnatürliche Cinchona-Alkaloide</b>	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>ZUGANG ZU ENANTIOMEREN- UND DIASTEREOMERENREINEN CHINUCLIDINEN DURCH SPALTUNG DER C9-C4'-BINDUNG</b>	<b>21</b>
<b>4.1</b>	<b>Mechanismus der Spaltung</b>	<b>21</b>
<b>4.2</b>	<b>Weiterführende Untersuchungen</b>	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>UNTERSUCHUNG DER S<sub>N</sub>2-REAKTION AN C9</b>	<b>25</b>
<b>5.1</b>	<b>Besondere Eigenschaften des Systems</b>	<b>25</b>
<b>5.2</b>	<b>Etablierung von Fluchtgruppen an C9</b>	<b>28</b>
<b>5.3</b>	<b>Transformationen an C9 über S<sub>N</sub>2-Reaktionen</b>	<b>30</b>
<b>5.4</b>	<b>Einfluß des Gegenkations</b>	<b>36</b>
<b>5.5</b>	<b>S<sub>N</sub>2 an C9 durch die Mitsunobu-Reaktion</b>	<b>41</b>
<b>5.6</b>	<b>Weitere Untersuchungen zur Cyanierung</b>	<b>46</b>
<b>5.7</b>	<b>Aktivierung der C9-Fluchtgruppe mittels Silber(I)salz</b>	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>VERSUCHE ZUR ALTERNATIVEN C-C-BINDUNGSKNÜPFUNG</b>	<b>58</b>
<b>6.1</b>	<b>Versuche zur C-C-Bindungsknüpfung über nicht-stabilisierte Carbanionen durch Metall-Halogen-Austausch</b>	<b>58</b>
<b>6.2</b>	<b>Versuche zur C-C-Bindungsknüpfung über stabilisierte Carbanionen</b>	<b>67</b>



6.2.1	Diphenylphosphinoxid-stabilisierte Carbanionen	67
6.2.2	Sulfongruppen-stabilisierte Carbanionen	70
<b>7</b>	<b>UNTERSUCHUNG DER OXIDATION AN C9</b>	<b>74</b>
<b>7.1</b>	<b>Versuche zur Oxidation mit Hydridakzeptoren</b>	<b>75</b>
<b>7.2</b>	<b>Versuche zur Oxidation mit Perverbindungen</b>	<b>78</b>
<b>7.3</b>	<b>Versuche zur Oxidation durch DMSO-Methoden</b>	<b>79</b>
<b>7.4</b>	<b>Versuche zur Oxidation mit Silber(I)-Salzen</b>	<b>82</b>
<b>7.5</b>	<b>Weitere untersuchte Verfahren</b>	<b>84</b>
<b>7.6</b>	<b>Versuche zur Oxidation mit Chrom(VI)-Verbindungen</b>	<b>84</b>
7.6.1	Collins-Reagens	84
7.6.2	Pyridiniumchlorochromat (PCC) und Pyridiniumdichromat (PDC)	84
7.6.3	Jones-Reagens	85
<b>8</b>	<b>DIE BEDEUTUNG DER IN DEN EINZELNEN KAPITELN DARGESTELLTEN VERBINDUNGEN UND WEITERE SYNTHESSEN</b>	<b>89</b>
<b>8.1</b>	<b>Transformation an der C10/C11-Doppelbindung</b>	<b>90</b>
<b>8.2</b>	<b>Weitere Synthesen an C9</b>	<b>97</b>
<b>9</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>108</b>
<b>10</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>114</b>
<b>10.1</b>	<b>Allgemeine Bemerkungen</b>	<b>114</b>
<b>10.2</b>	<b>Darstellung der Verbindungen und Versuchsbeschreibungen</b>	<b>116</b>
<b>10.3</b>	<b>Anhang</b>	<b>223</b>
10.3.1	Röntgenstrukturanalyse	223
10.3.2	NMR-Experimente	226



## 1 Einleitung

Als eine der fünf Pflanzen, die die Welt veränderten, bezeichnete Hobhouse<sup>1</sup> den Chinarindenbaum.<sup>2</sup> Er ist bereits seit Jahrhunderten bekannt und wurde bereits in der Medizin des Mittelalters mit großem Erfolg eingesetzt. Seine Inhaltsstoffe haben heute sowohl in der Lebensmittelindustrie als auch in der Medizin und der Organischen Chemie eine große Bedeutung.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit dem chemischen Verhalten von 2,5-disubstituierten Chinuclidinen **1**, die Strukturbestandteil der *Cinchona*-Alkaloide, der Inhaltsstoffe des Chinarindenbaumes, sind.

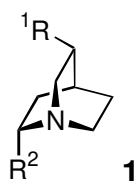
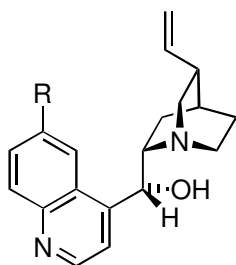


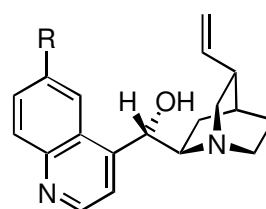
Abbildung 1

### 1.1 Die Bedeutung der Cinchona-Alkaloide

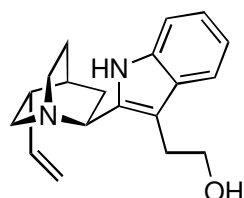
Die Chinuclidin-haltigen Alkaloide werden vor allem aus den Wurzeln von *Rauwolfia serpentina* (Ajmalin **8**) bzw. aus den Rinden des Chinabaumes *Cinchona pubescens* (**2-7**) gewonnen. Alle hier aufgezeigten sieben Naturstoffe weisen eine für die pharmazeutische Industrie interessante biologische Aktivität auf.



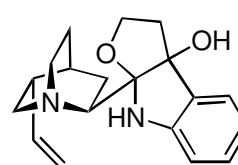
**2:** R = OMe: Chinin  
**3:** R = H: Cinchonidin



**4:** R = OMe: Chinidin  
**5:** R = H: Cinchonin



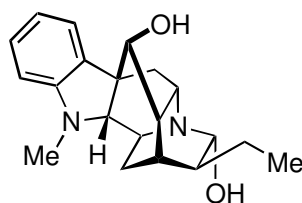
**6** Cinchonamin



**7** Quinamin

<sup>1</sup> Hobhouse, H., *Fünf Pflanzen verändern die Welt: Chinarinde, Zucker, Tee, Baumwolle, Kartoffel*, 3. Auflage, Taschenbuch-Verlag München **1993**.

<sup>2</sup> China: abgeleitet von dem altperuanischen Wort „quina“: die Rinde.



8 Ajmalin

Abbildung 2

Die große Anwendungsbreite von Chinin **2** und Chinidin **4** in der Pharmakologie und auch in der Organischen Chemie machen diese beiden Verbindungen zu den bekanntesten und wichtigsten *Cinchona*-Alkaloiden.

Die Rinde des Chinabaumes hatte bereits vor dem 17. Jahrhundert eine große Bedeutung für die Medizin, da sie bei diversen Fieberkrankheiten Linderung versprach. Seit 1638 wurde sie dann nach der ersten Heilung einer Europäerin (Gräfin von *Cinchona*) weltweit bei dem Kampf gegen die Malaria eingesetzt, ohne daß man den Wirkstoff kannte. Erst im Jahr 1820 konnten Pelletier und Caventou die Wirkstoffe Chinin und Chinidin aus der Rinde bestimmter *Cinchona*-Bäume (es gibt 38 verschiedene Unterarten, die sich u. a. im Gehalt an Alkaloiden teilweise erheblich unterscheiden) isolieren. Seitdem 1908 die Struktur des Chinins von P. Rabe durch die Untersuchung der Abbauprodukte aufgeklärt worden war,<sup>3, 4</sup> wurden Versuche unternommen, Chinin in der Malaria-Therapie wegen seiner relativ stark ausgeprägten Toxizität<sup>5</sup> durch ähnliche, synthetische Substanzen zu ersetzen. Nach anfänglichen Erfolgen traten jedoch Erreger auf, die gegen diese neuen Medikamente resistent waren. Chinin hat aus diesem Grund heutzutage wieder eine sehr große Bedeutung bei dem Kampf gegen die Malaria.<sup>6</sup>

Aufgrund seiner fiebersenkenden Eigenschaften findet man Chinin außerdem in vielen Medikamenten gegen Grippe und Erkältungskrankheiten (Chinaspin<sup>®</sup>), Rheuma- und Schmerzmitteln (Fogal<sup>®</sup>), Wadenkrämpfe (Limptar<sup>®</sup>) aber auch gegen Herz- und Kreislaufstörungen (Circovegetalin<sup>®</sup>), androgenetisch bedingtem Haarausfall und Psoriasis am Kopf (Alpicort-N<sup>®</sup>) und zur Hämorrhiden Verödung (Antiphlebin<sup>®</sup>).

<sup>3</sup> Rabe, P., *Chem. Berichte* **1908**, 41, 62; R. B. Woodward und W. von E.-Doering gelang die erste Totalsynthese des Chinins 1945: *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 860.

<sup>4</sup> Chinin wird nach einem im industriellen Maßstab durchgeführten Verfahren aufgrund der geringeren Verfügbarkeit in sein Pseudoenantiomer Chinidin (die Konfigurationen an C8 und C9 sind invertiert, die Konfiguration an N1, C3 und C4 sind identisch, Nomenklatur nach Rabe, Fußnote 3) überführt; siehe dazu: Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. R., *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1494.

<sup>5</sup> Chinin hat toxische Auswirkungen auf das ZNS. Die Vergiftung (*Cinchonismus*) hat u. a. eine temporäre Taubheit und Blindheit zur Folge. Die Bildung Chinin-resistenter Erregerstämme ist bisher noch weniger stark ausgeprägt.

<sup>6</sup> Chinin hemmt als Blut-Schizontozid das Wachstum des parasitären Malariaerregers in seiner ungeschlechtlichen erythrozytischen Phase.

Neben den Anwendungen in der Medizin ist der Einsatz des Chinins als Bitterstoff in Getränken wie *Bitter lemon* oder *Tonic water* Grund für den großen Bedarf an *Cinchona-Alkaloiden* (~700 t p.a.).

Chinidin hat ebenfalls eine Wirkung gegen die Malaria-Erreger, diese ist allerdings nicht so stark ausgeprägt<sup>7</sup>. Stattdessen findet dieses Alkaloid vor allem als Antiarrhythmikum Einsatz in der Medizin.

In der Organischen Synthese finden *Cinchona*-Alkaloide seit dem Jahr 1853 als chirale Auxiliare Anwendung. Pasteur benutzte Chinin/Chinidin bzw. Cinchonin/Cinchonidin als Vorläufer für Chinicin und Cinchotoxin, mittels derer ihm die in der Geschichte der Organischen Chemie erste Racematspaltung am Beispiel der Weinsäure durch Trennung diastereomerer Salze gelang.<sup>8</sup> Die sich in den letzten 20 Jahren stark weiterentwickelnde Organische Chemie bedient sich in modernen Verfahren zur asymmetrischen Synthese (möglichst in Form einer enantioselektiven Katalyse) ebenfalls der *Cinchona*-Alkaloide. So setzt man sie bzw. ihre Derivate beispielsweise in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen<sup>9</sup>, [2+2]-Cycloadditionen von Ketenen mit Aldehyden,<sup>10</sup> Dehydrohalogenierungen,<sup>11</sup> Samariumdiodid-induzierten Umsetzungen<sup>12</sup> und Lithiumaluminiumhydrid-Reaktionen, Epoxidierungen,<sup>13</sup> 1,2-Additionen,<sup>13</sup> Michaeladditionen,<sup>14</sup> Protonierungen<sup>15</sup> und Dihydroxylierungen nach Sharpless<sup>16</sup> ein. Die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) hat für die moderne Naturstoffsynthese eine äußerst große Bedeutung, da mit ihrer Hilfe verschiedene Funktionsgruppen mit unnatürlichem 1,2-Abstand enantiomerenrein in den Molekülverband eingeführt werden können.

<sup>7</sup> Die um die Methoxy-Gruppe an C6'ärmeren Cinchonin **5** und Cinchonidin **3** haben keine Wirkung gegen diese Plasmodien.

<sup>8</sup> Pasteur, L., *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1853**, 37, 110, 162.

<sup>9</sup> Riant, O.; Kagan, H. B., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7403.

<sup>10</sup> Wynberg, H.; Staring, E. G. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 166; Wynberg, H.; Staring, E. G. J., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1977.

<sup>11</sup> Blaser, H. U.; Boyer, S. K.; Pittelkow, U., *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 721.

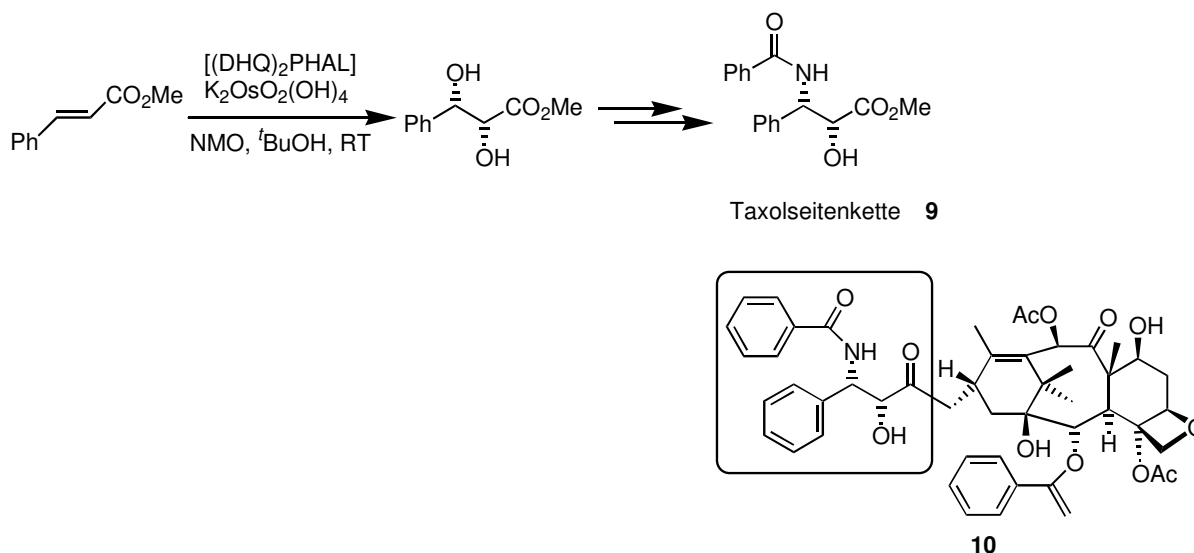
<sup>12</sup> Takeuchi, S.; Ohgo, Y., *Chem. Lett.* **1988**, 403.

<sup>13</sup> Wynberg, H., *Topics in Stereochemistry*, John Wiley & Sons, New York **1986**, 16.

<sup>14</sup> Sera, A.; Takagi, K.; Katayama, H.; Yamasa, H., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1157.

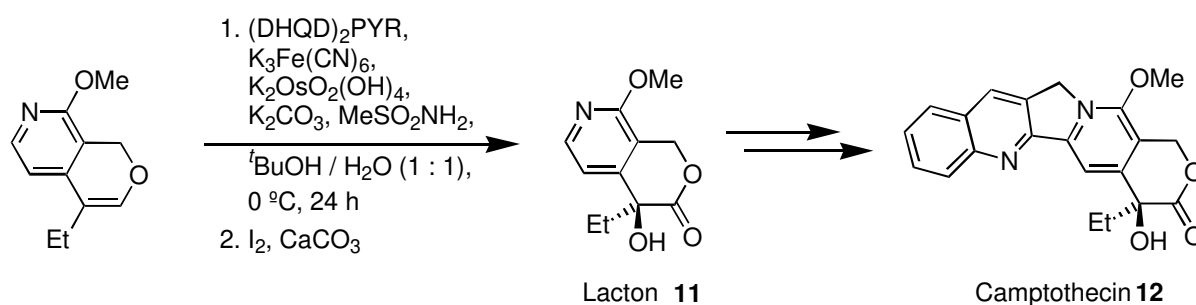
<sup>15</sup> Kumar, A.; Salunkhe, R. V.; Rane, R. A.; Dike, S. Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 485.

<sup>16</sup> Übersichtsartikel: Kolb, H. C.; van Nieuwenzhe, M. S.; Sharpless, K. B., *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.



Schema 1

Im Zuge der Totalsynthese von Taxol<sup>17</sup> **10** konnten Sharpless *et al.* die Taxol-Seitenkette **9** enantiomerenrein synthetisieren. In der Synthese von Camptothecin **12**, einem ebenso wichtigen Antikrebsmittel, wandten Forscher bei Glaxo<sup>18</sup> ebenfalls die katalytische AD nach Sharpless an und erhielten auf diese Weise das Lacton **11** mit einem Enantiomerenüberschuß von 94 %.



Schema 2

Dies sind nur zwei Beispiele, die die Leistungsfähigkeit und Bedeutung des Verfahrens unterstreichen. Für die Realisierung solch hoher Enantiomerenüberschüsse wurden mehrere hundert Liganden von Sharpless und seinen Mitarbeitern getestet. Abbildung 3 zeigt den am häufigsten eingesetzten Liganden.

<sup>17</sup> Der aus der Rinde der Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnene Naturstoff weist ein großes Potential als Krebs-Chemotherapeutikum auf: Wani, M. C.; Taylor, H. L.; McPhail, A. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325; Holton, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597.

<sup>18</sup> Fang, F. G.; Xie, S.; Lowery, M. W., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6142.

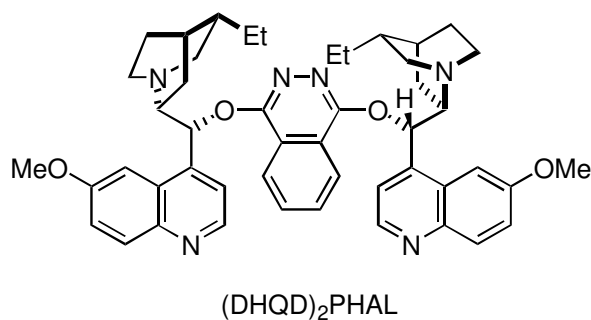


Abbildung 3

Die hohe Ligandenbeschleunigung wird durch die Verkleinerung des O=Os=O-Winkels im Übergangszustand verursacht. Dadurch kann das aromatische Olefin besser angreifen. Die Folge ist eine nochmalige Verringerung des entsprechenden Winkels. Die hohe Enantioselektivität bei diesen Reaktionen wird durch eine „chirale Tasche“ erklärt, die von beiden aromatischen Ringsystemen aufgespannt wird. Dabei hat sich gezeigt, daß nur eine Alkaloideinheit für die Komplexierung des Osmiums verantwortlich ist.<sup>19</sup>

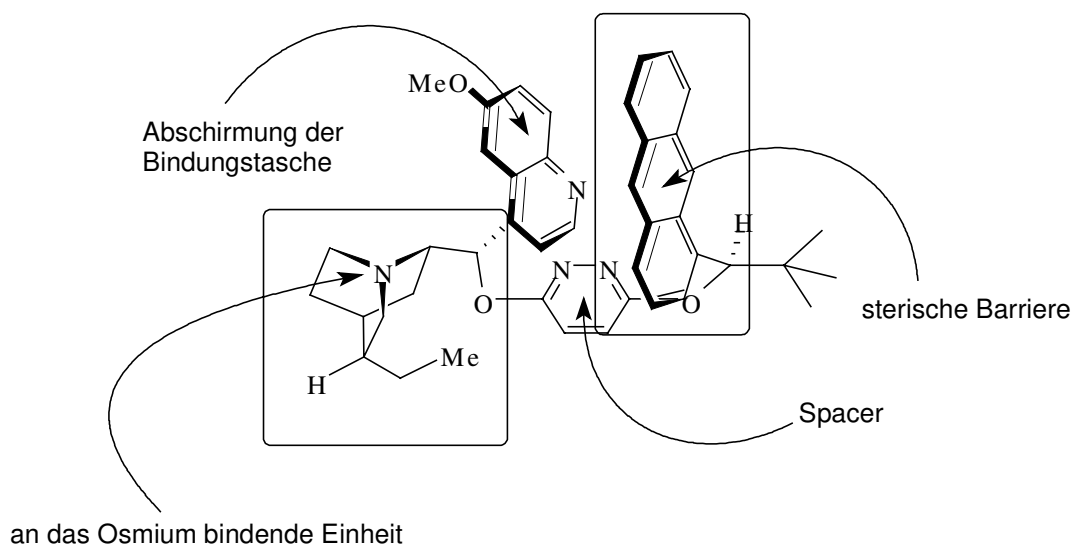


Abbildung 4

Ein weiteres Beispiel für die große Bedeutung der *Cinchona*-Alkaloide in der Organischen Synthese ist die kürzlich von Corey *et al.*<sup>20</sup> optimierte Phasentransfer-katalysierte enantioselektive Alkylierung. Dabei setzt er die quartären Ammoniumsalze dieser Alkaloide ein. Die Verbindung **13** hat sich bei seinen Arbeiten als äußerst effektiv erwiesen.

<sup>19</sup> Weitere wichtige Einzelheiten zur AD werden in Kapitel 8 behandelt.

<sup>20</sup> Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 12414-12415.

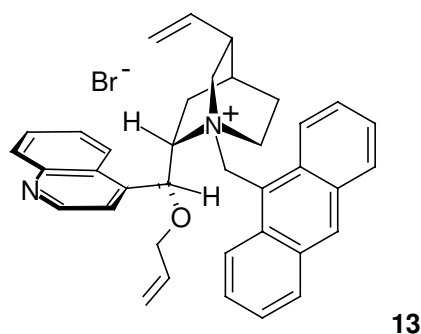
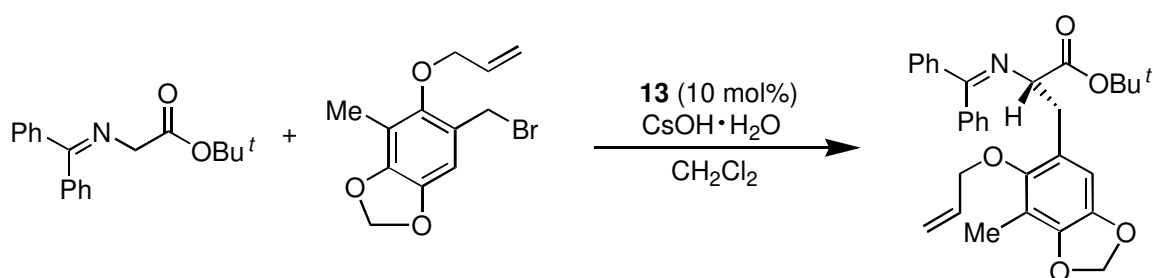


Abbildung 5

Der Ammoniumstickstoff wird durch drei Seiten (Chinuclidin-Gerüst, Anthracen, Allylether) vom Gegenanion abgeschirmt. Die Kombination von Elektrostatik und van der Waals-Kräften ergibt ein hochstrukturiertes Kontaktionenpaar, in welchem nur eine Seite des nukleophilen  $\alpha$ -Kohlenstoffatoms des Enolats vom elektrophilen Alkylierungsagens angegriffen werden kann. Der „intelligent“ geformte Katalysator **13** ermöglicht so beispielsweise die Darstellung enantiomerenreiner unnatürlicher Aminosäuren.

Das folgende Beispiel zeigt die Synthese eines Aminosäurederivates, welches ein Baustein in der Synthese des Anti-Tumor-Wirkstoffes Ecteinascidin 743 ist.<sup>21</sup>



Schema 3

Die beschriebenen Anwendungen der *Cinchona*-Alkaloide als chirale Auxiliare bzw. als chirale Liganden bei der enantioselektiven Katalyse legen die Vielseitigkeit dieser Verbindungsklasse dar. Weitere mögliche Einsatzgebiete, wie die asymmetrische Deprotonierung und die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung, sind denkbar.

## 1.2 Chinuclidine

Die *Cinchona*-Alkaloide sind aus zwei Ringsystemen aufgebaut. Das aromatische System ist entweder ein Chinolin(derivat) oder besteht aus einem substituierten Indol-Rest. Bei dem zweiten Ringsystem handelt es sich um einen 2,5-disubstituierten Chinuclidin-Ring<sup>22</sup>. Seit Beginn dieses Jahrhunderts wurden Versuche unternommen, dieses interessante, gespannte Ringsystem in *de novo*-Synthesen nachzubilden.

<sup>21</sup> Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202.

<sup>22</sup> Chinuclidine sind in der vorliegenden Arbeit nach den IUPAC-Regeln nummeriert; die Positionsangabe bei den *Cinchona*-Alkaloiden geht auf P. Rabe zurück, siehe Fußnote 3.



Bei der Erforschung der Chinuclidine hat sich ergeben, daß sie wie die *Cinchona*-Alkaloide sowohl in der Organischen Synthese Verwendung finden können als auch potente pharmakologisch interessante Substanzen darstellen.

### 1.2.1 Bedeutung von Chinuclidinen in der Pharmakologie

1-Azabicyclen - darunter insbesondere substituierte Chinuclidine - sind wichtige Leitstrukturen in der Pharmakologie, vor allem in der Therapie von Erkrankungen, die durch eine Dysfunktion des Zentralnervensystems bzw. durch eine gestörte neuronale Erregungsübertragung ausgelöst werden. *Morbus Alzheimer*, Migräne aber auch gastrointestinale Erkrankungen sind Beispiele dafür.

Substituierte Chinuclidine stellen Analoga von Neurotransmittern wie Acetylcholin, Serotonin oder Substanz P<sup>24</sup> dar. Durch ihre konformativ eingeschränkte, sehr rigide Struktur binden die Chinuclidine zum Teil stärker und selektiver an die entsprechenden Rezeptoren als die körpereigenen Neurotransmitter selbst und können dadurch einen agonistischen oder antagonistischen Effekt auslösen.

Je nach Substitutionsmuster und Art der Substituenten am Chinuclidin-Gerüst binden die 1-Azabicyclen an unterschiedliche Rezeptoren, womit sie interessante Leitstrukturen für die selektive Therapie verschiedener Krankheiten darstellen.

Das Chinuclidin **14**<sup>23</sup> und das substituierte 1-Azabicyclo[2.2.1]heptan **15**<sup>24</sup> haben eine viel stärkere agonistische Wirkung an den Muscarin-(M<sub>1</sub>)-Rezeptoren als Acetylcholin (bei **15**: um den Faktor 200), wodurch sie für den Einsatz gegen die Alzheimersche Krankheit interessant sind.<sup>25</sup>

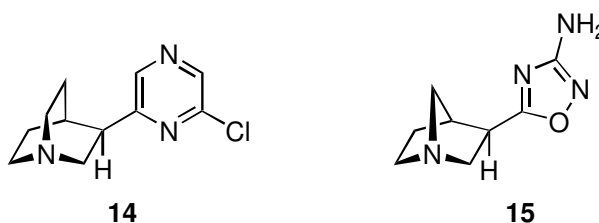


Abbildung 6

Die Chinuclidine **16** und **17** sind dagegen selektiv wirksame 5HT<sub>3</sub> (Serotonin)-Rezeptor-Antagonisten und können Serotonin-gesteuerte Wirkungen wie Blutdrucksenkung, eine Verringerung der Schlagfrequenz des Herzens sowie eine spastische Kontraktion des

<sup>23</sup> Ashwood, M. S.; Gibson, A. W.; Houghton, P. G.; Humphrey, G. R.; Roberts, D. C.; Wright, S. H. B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1995**, 641.

<sup>24</sup> Saunders, J.; McLeod, A. M.; Merchant, K.; Showell, G. A. Snow, R. J.; Street, L. J.; Baker, R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1618.

<sup>25</sup> Tatsächlich tragen diese Verbindungen zu einer gewissen Verbesserung des Krankheitsbildes bei. Allerdings treten bei Einnahme dieser Wirkstoffe als unerwünschte Wirkungen verschiedene parasymphomimetische Effekte auf; siehe auch: Maelicke, A. Albuquerque, E. X., *Drug Discovery Today* **1996**, 1, 53.

Dünndarms verhindern. Als Agonisten für andere Serotonin-Rezeptoren (5HT<sub>4</sub>) wurden weitere hochfunktionalisierte Chinuclidine synthetisiert.<sup>26</sup>

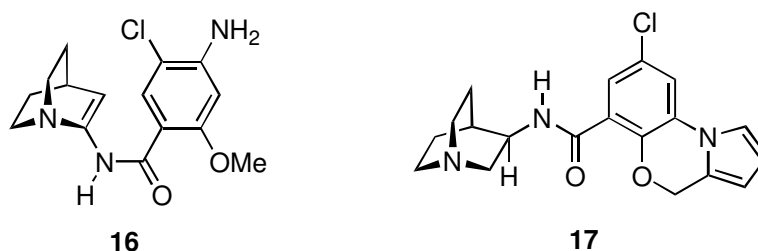


Abbildung 7

Neben diesen Anwendungen wirken substituierte Chinuclidine u. a. gegen rheumatische Arthritis<sup>27</sup>, senken den Cholesterinspiegel (als Squalen-Synthase-Inhibitoren)<sup>28</sup> und wirken als Antihistaminika und Antiallergika.

### 1.2.2 Synthese von Chinuclidinen

Die in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Anwendungsgebiete zeigen, daß Chinuclidine durch die Möglichkeit zielgerichteter Veränderungen variantenreich eingesetzt werden können. Aus diesem Grund gibt es viele Untersuchungen dazu, wie man diese Struktur aufbauen kann. Viele ältere Synthesestrategien werden in verbesserter Form heute noch angewendet.<sup>29</sup>

Es handelt sich dabei um fünf verschiedene Cyclisierungsmodi, die in *6-exo-tet*- und *6-exo-trig*-Cyclisierungen unterschieden werden können. Die Gruppe der *6-exo-tet*-Reaktionen besteht dabei im einzelnen aus einer einfachen nukleophilen Substitution **18**, der C-Alkylierung **19** und der zweifachen intramolekularen S<sub>N</sub>2-Reaktion **20**. Als *6-exo-trig*-Reaktionen können die intramolekulare Michael-Addition **21** und die Dieckmann-Cyclisierung **22** angewendet werden. Als Vorläufer werden entsprechend substituierte Piperidinderivate eingesetzt (bei **20** bildet sich dieses im Verlauf der Reaktion intermediär). Diesen Reaktionen ist gemeinsam, daß sie nicht zwingend zu enantiomerenreinen Substanzen führen.

<sup>26</sup> Clark, R. D.; Weinhardt, K. K.; Berger, J.; Lee, C.-H.; Leung, E.; Wong, E. H. F.; Smith, W. L.; Eglen, R. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1375

<sup>27</sup> CP -96,345 wirkt als effektives Peptidmimetikum an den Neurokinin-1-Rezeptoren; Snider, R. M., *Science* **1991**, 251, 435; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Underwood, D.; Sha, S. K.; Finke, P. E.; Miller, D. J.; Budhu, R. J. T. J.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Strader, C. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 1345.

<sup>28</sup> Floyd, C. D.; Lewis, C. N.; Whittacker, M., *Chem. Brit.* **1996**, 36.

<sup>29</sup> Koenigs, W., *Chem. Berichte* **1904**, 37, 3244; Guanti, G.; Banfi, L. Brusco, S; Narisano, E., *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 537; Ashwood, M. S.; Gibson, A. W.; Houghton, P. G.; Humphrey, G. R.; Roberts, D. C.; Wright, S. H. B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1995**, 641; Fleet, G. W. J.; Mathews, C. J.; Seijas, J. A.; Tato, M. P. V.; Baird, P. D.; Brown, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1989**, 1067.

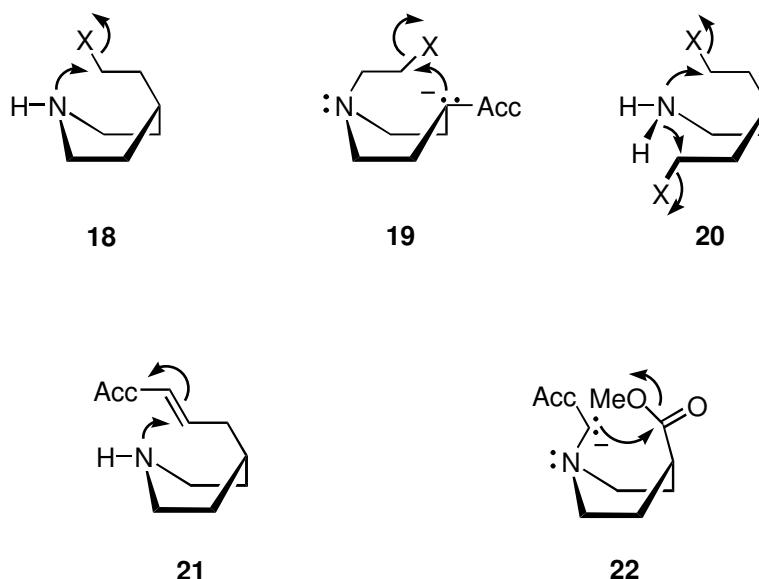


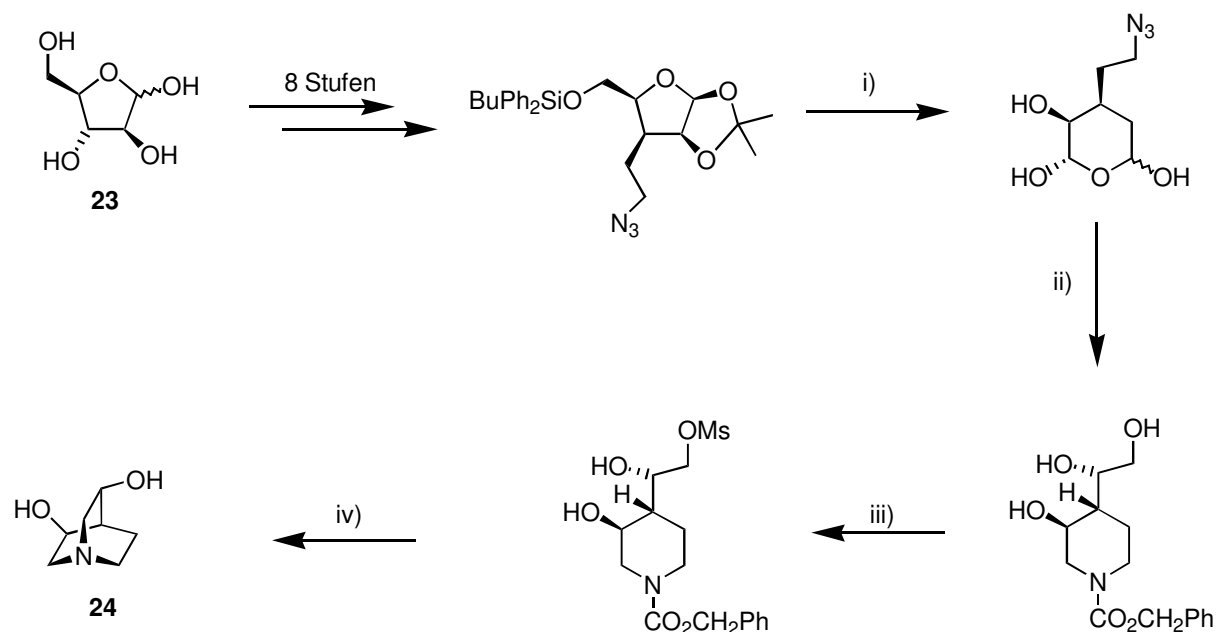
Abbildung 8

Für die Organische Chemie wichtige monosubstituierte 2-Chinuclidine werden heute zumeist in racemischer Form aus kommerziell erhältlichem 3-Chinuclidon dargestellt.<sup>30</sup> Dabei wird dieses einer Sequenz aus Aldolkondensation, Hydrierung und Wolff-Kishner-Deoxygenierung unterzogen. Dadurch wird allerdings das Racemat des gewünschten Produktes erhalten. Eine entsprechende Sequenz asymmetrischer Reaktionen, die das enantiomerenreine Produkt erbringen, ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Die Produkte müssen also jeweils in Diaseteromere überführt und einer sich anschließenden Trennung (HPLC, säulenchromatographische Reinigung oder Umkristallisation) unterworfen werden. Enantiomerenreine monosubstituierte und auch disubstituierte Produkte lassen sich mit Hilfe des *chiral pool* in *de novo*-Synthesen darstellen. Fleet *et al.*<sup>31</sup> verwendeten hierzu sowohl D-Glucose als auch D-Arabinose **23**.

Die Synthese umfaßt zwölf lineare Schritte, die zum enantiomerenreinen Chinuclidin **24** führen. Die zwei in der Struktur des Produktes enthaltenen Stereozentren entstammen dem *chiral pool*. Die Ausbeute über alle Schritte beträgt 7 %. An dieser aufwendigen Sequenz ist deutlich zu erkennen, daß derartige Chinuclidine in optisch reiner Form nur über umständliche Wege synthetisiert werden können und sich der Aufbau von definierten Stereozentren schwierig gestaltet.

<sup>30</sup> Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278.

<sup>31</sup> Vásquez-Tato, M. P.; Seijas, J. A.; Fleet, G. W. J.; Mathews, C. J.; Hemmings, P. R.; Brow, D., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 959.

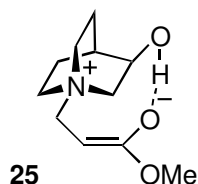


i) aq.  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ; ii)  $\text{H}_2$ , Pd/C, 260 psi, MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ; dann  $\text{ClCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ , aq,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; iii)  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ , Pyridin; iv)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH, dann NaOAc

Schema 4

Disubstituierte Chinuclidine bieten in Hinsicht auf eine mögliche Anwendung in der Pharmakologie zwei „Arme“, die man entsprechend derivatisieren kann.<sup>32</sup> Zum einen wird oftmals die Anbindung an Rezeptoren durch Wechselwirkung mehrerer Zentren verbessert, zum anderen werden die Strukturen rigider, nehmen bevorzugte Konformationen an und können so eine höhere Selektivität erzielen.<sup>33</sup> Für eine mögliche Anwendung in der Organischen Synthese gilt prinzipiell dasselbe. Verfügt ein chirales Auxiliar über mehrere Heteroatome (O, P, S, N und andere) in bestimmten Abständen zueinander, kann sich das in einer asymmetrischen Reaktion begünstigend auswirken. Dabei ist die räumliche Anordnung der die Heteroatome tragenden Substituenten zueinander entscheidend.

Am Beispiel der Baylis-Hillman-Reaktion<sup>34</sup> soll dies kurz erläutert werden: Das 3-Chinuclidinol ist ein guter Katalysator für die Kupplung. Dies wird auf eine Stabilisierung des zwitterionischen Intermediats **25** durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zurückgeführt.



<sup>32</sup> Die kombinatorische Chemie führt bei interessanten Leitstrukturen zur Erstellung von umfangreichen Substanzbibliotheken; je mehr angreifbare, chemodifferenzierbare Funktionalitäten im Molekül vorhanden sind, desto wichtiger kann diese Substanz sein.

<sup>33</sup> Kubinyi, H., *Pharmazie in unserer Zeit* **1994**, 23 (3), 158-168.

Abbildung 9

Es erscheint denkbar, daß ein entsprechendes optisch reines disubstituiertes Chinuclidin eine Vororientierung der Aldehydkomponente im Übergangszustand der Kupplungsreaktion bewirken kann.<sup>35</sup> Durch ein solches disubstituiertes Chinuclidin könnte man enantiomerenreine Produkte erhalten. Daß dafür zwei „Arme“ am Chinuclidin-Gerüst nötig sind, zeigt Abbildung 10.

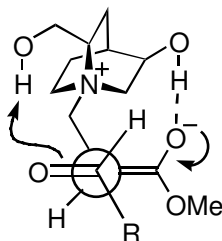
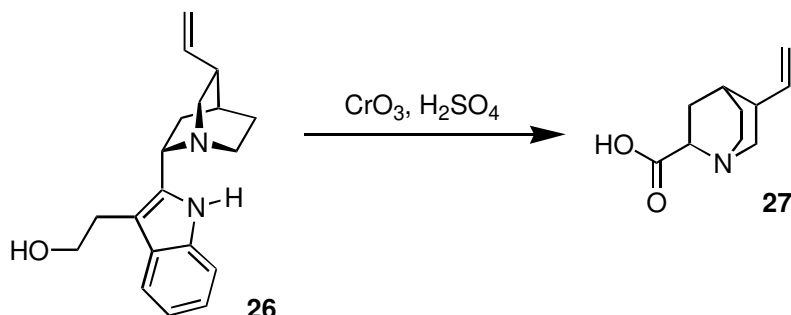


Abbildung 10

Die Art der Anwendung der Chinuclidine in der Pharmakologie und in der Asymmetrischen Synthese macht es also notwendig, disubstituierte 1-Azabicyclo[2.2.2]-Systeme in optisch reiner Form zu darzustellen. Da *de novo*-Synthesen als Zugang für diese Verbindungsklasse wegen der zumeist notwendigen großen Anzahl von Stufen, der teilweise nur moderaten Ausbeuten infolge der hohen Ringspannung und der häufig notwendigen, aufwendigen Trennung der Stereoisomere nur bedingt geeignet sind, wurden bereits seit 1950 Versuche unternommen, die Chinuclidin-haltigen Naturstoffe als Ausgangsstoffe nutzbar zu machen.

Die *Cinchona*-Alkaloide enthalten alle ein 2,5-disubstituiertes Chinuclidinsystem als Strukturelement. Diese Chinuclidin-Einheit weist vier stereogene Zentren auf und kommt in den Alkaloiden enantio- und diastereomerenrein vor. Aus diesem Grund ist es von großem Vorteil, das substituierte Chinuclidin aus einem Naturstoff präparativ zu erhalten.

Prelog<sup>36</sup> isolierte bereits 1950 nach Oxidation von Cinchonamin **26** (mit  $\text{CrO}_3$  und Schwefelsäure) eine Aminosäure, deren Konstitution er entsprechend der damals möglichen Methoden der Spektroskopie mit der Strukturformel **27** angab (zur Stereochemie siehe Abschnitt 7.1.6.3).



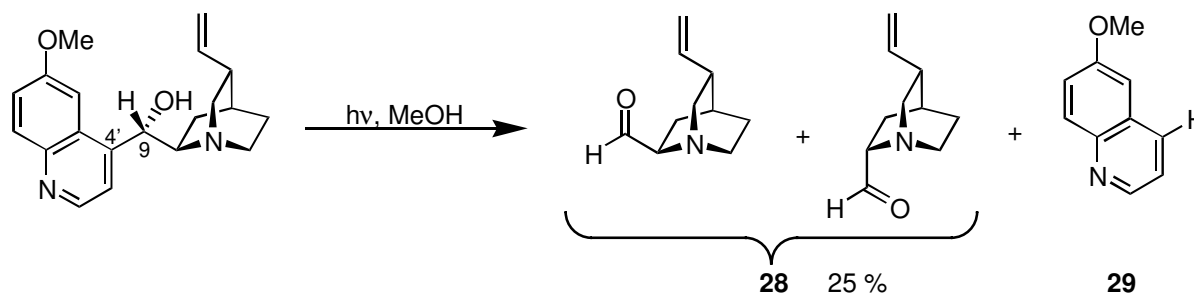
<sup>34</sup> Baylis, A. D.; Hillman, M. E. D., Deutsches Patent 2155113, **1972**.

<sup>35</sup> Plessner, T., *Dissertation*, Universität Hannover **1996**.

<sup>36</sup> Goutarel, R.; Janot, M.-M.; Prelog, V.; Taylor, W. I., *Helv. Chim. Acta* **1950**, 23, 150-164.

## Schema 5

Die sehr niedrige Ausbeute und die geringe Verfügbarkeit von Cinchonamin machen diese Methode zur Gewinnung des gewünschten Produktes ungeeignet. 1977 beschrieb Epling<sup>37</sup> die Photolyse von Chinidin unter neutralen Bedingungen. Die Photoreaktion führt zu dem Bruch der stabilen C9-C4'-Bindung unter Bildung von 6-Methoxychinolin **29** und einem Diastereomerengemisch des Aldehyds **28**.



## Schema 6

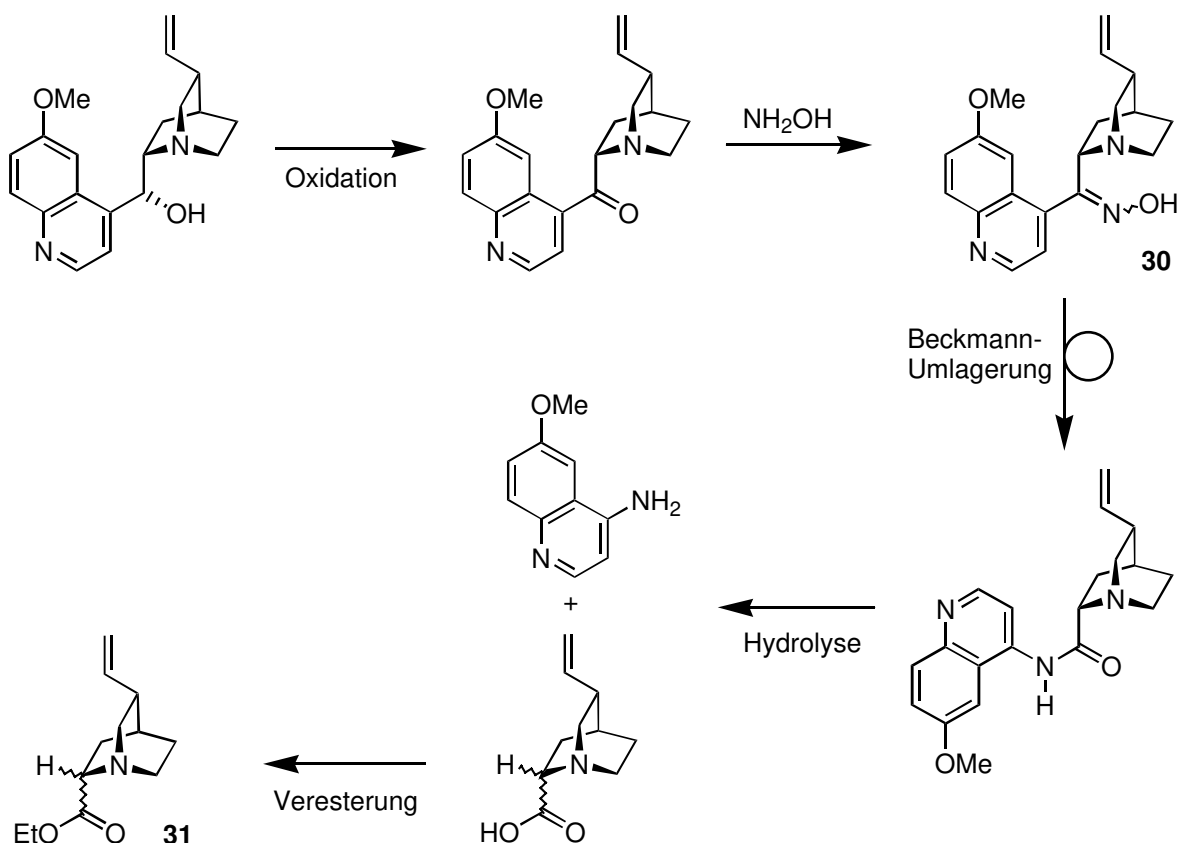
Eine säulenchromatographische Aufarbeitung des Aldehyds wurde in der Arbeit von Epling als unpraktikabel beschrieben, da sich die Ausbeute dabei um 50 % reduziert. Als weitere Umsetzung der sehr instabilen Aldehyde beschrieb Epling ausschließlich die Bildung der entsprechenden Aminosäuren mittels  $\text{Ag}_2\text{O}$ . Bei der Photolyse von Chinin beobachteten Laurie *et al.* 1988 zusätzlich die Bildung zahlreicher anderer Verbindungen.<sup>38</sup> Die geringe Selektivität und die ausgeprägte Instabilität der erhaltenen Produkte machen eine effiziente Gewinnung des substituierten Chinuclidins aus der Photolyse von Chinin unmöglich.

Bereits 1960 beschrieb Preobrazhenskii,<sup>39</sup> ausgehend vom Chinin, eine fünfstufige Synthese zu dem Diastereomerengemisch des Aminosäureesters **31**.

<sup>37</sup> Epling, G. A.; Yoon, U. C., *Tetrahedron Lett.* **1977**, 29, 2471.

<sup>38</sup> Laurie, W. A.; McHale, D.; Saag, K.; Sheridan, J. B., *Tetrahedron* **1988**, 44, 5905-5910; diese Arbeitsgruppe konnte außerdem die Ausbeute von 50 % für die Aminoaldehyde nicht bestätigen.

<sup>39</sup> Evstigneeva, R. P.; Ch'ang-pai, C.; Preobrazhenskii, N. A., *Zhurnal Obshchei Khimi* **1960**, 60, 473-476.



Schema 7

Die ersten beiden Stufen sind bereits lange bekannt;<sup>40</sup> die laut Literatur annähernd quantitative Ausbeute über diese zwei Stufen kann allerdings häufig nicht reproduziert werden. Die letzten drei Stufen laufen mit einer Gesamtausbeute von nur 14 % ab. Als einen Grund für die schlechte Ausbeute wird die Tatsache angenommen, daß das Ketoxim **30** nicht vollständig in der gewünschten *trans*-Anordnung vorliegt. Detaillierte Optimierungsarbeiten<sup>41</sup> aus jüngerer Zeit konnten die Probleme dieser Reaktionssequenz nicht lösen und damit die Gesamtausbeute nicht verbessern.

Ein weiterer Ansatz zur Synthese des 2,5-disubstituierten Chinuclidins wurde 1978 von Grethe und Uskokovic<sup>42</sup> im Rahmen der Totalsynthese von Chinin veröffentlicht, nachdem sich alle bis dahin bekannten Synthesen von 2,5-disubstituierten Chinuclidinen als ineffizient und teilweise unpraktikabel erwiesen hatten.

In ihren Arbeiten modifizierten sie den Ansatz der Totalsynthese des Chinins von Woodward und Doering (*via* Homomerochinen). Diese schlossen den Chinuclidin-Ring erst, nachdem der Chinolinring bereits eingeführt worden war. Uskokovic und Grethe verglichen diese Route<sup>43</sup> mit einer Sequenz, in der der Chinolin-Ring direkt an die vorher dargestellte

<sup>40</sup> Woodward, R. B.; Wendler, N. C.; Brutschy, F. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1425-1429.

<sup>41</sup> Winter-Werner, B., *Dissertation*, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Schweiz **1996**.

<sup>42</sup> Grethe, G.; Lee, H. L.; Mitt, T.; Uskokovic, M. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 581-588.

<sup>43</sup> Uskokovic und Grethe führten die Totalsynthese des Chinins auch über die Route mit einem späten Chinuclidin-Ringschluß mit Merochinen als Cyclisierungsvorläufer aus: Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 204-205; Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 576-581.

Chinuclidin-Einheit geknüpft wird. Für diese Totalsynthese stellten sie aus  $\beta$ -Collidin in mehreren Stufen Merochinen **32** dar. Dieser Cyclisierungsvorläufer verfügt bereits über zwei richtig eingestellte stereogene Zentren.

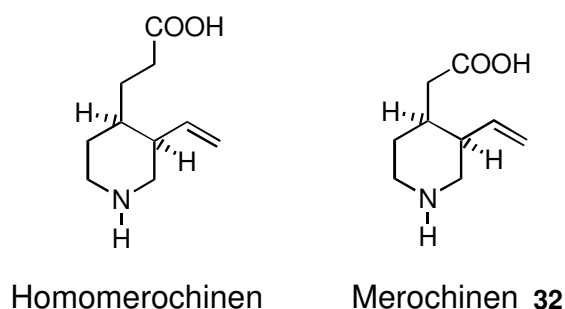
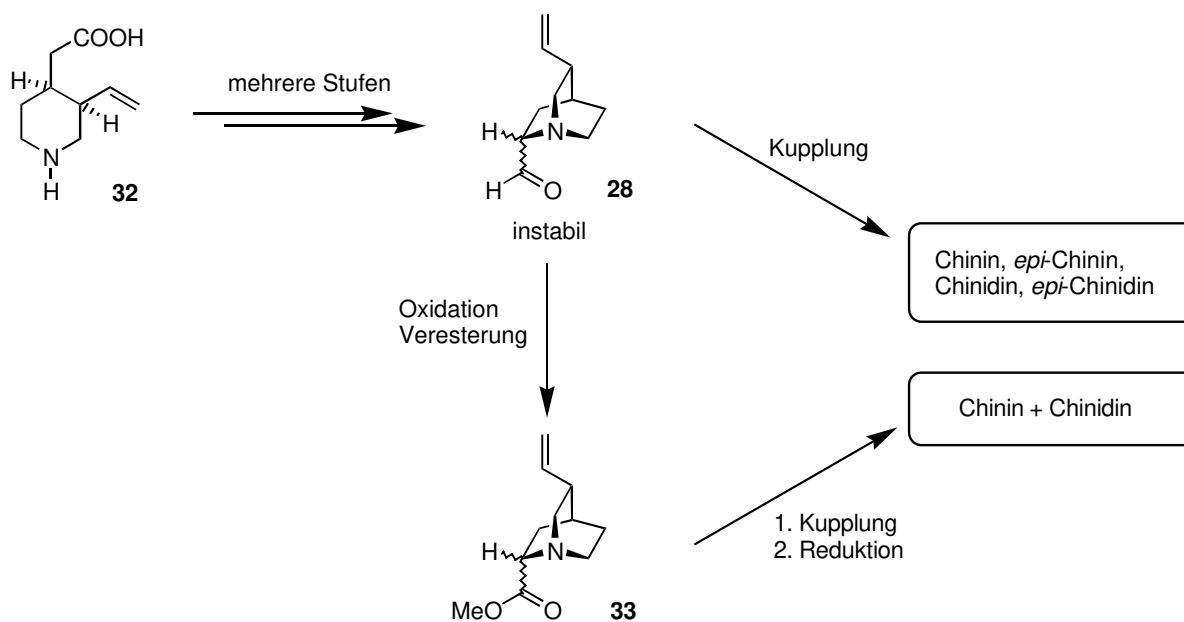


Abbildung 11

Das Merochinen wurde dann in mehreren Stufen zum Chinuclidin-Bicyclus umgesetzt. Der mit dem Chinolinring kuppelbare Aldehyd **28** wurde durch weitere Transformationen dargestellt. Für die Totalsynthese hat sich jedoch der wesentlich stabilere Aminosäureester **33** als besser geeignet herausgestellt,<sup>44</sup> der in zwei weiteren Stufen erhalten wurde. Das disubstituierte Chinuclidin **33** wurde auf diese Weise nur in Form des Diastereomerenpaares erhalten, was im Zuge der Totalsynthese gleichzeitig zur unerwünschten Bildung von Chinidin geführt hat.



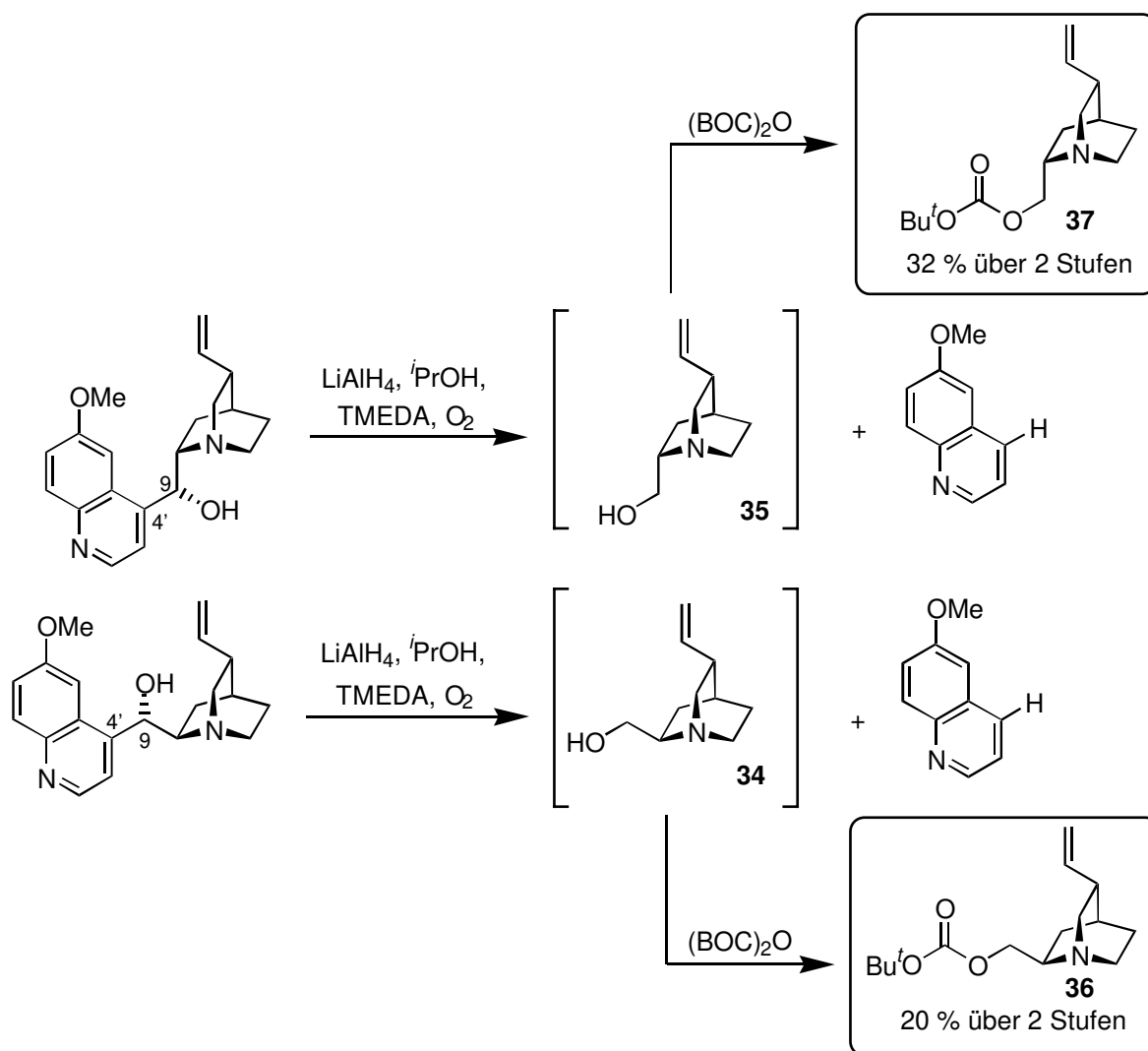
Zusätzlich war bereits vor der Synthese aus den Arbeiten Eplings bekannt, daß der intermediäre Aldehyd nicht stabil ist. Damit muß dieser Darstellungsweg ebenfalls als wenig praktikabel angesehen werden. Die Tatsache, daß Uskokovic und Grethe das gewünschte 2,5-disubstituierte Chinuclidin trotz allem in einer sehr umfangreich ausgearbeiteten *de novo*-Synthese darstellten, verdeutlicht die zentrale Bedeutung dieser Verbindung. Die hohe

<sup>44</sup> Laut Uskokovic und Grethe wird der Aldehyd beim Stehenlassen zu einem glasartigen Polymer. Daraus kann der Aldehyd nur noch teilweise zurückgewonnen werden, siehe Fußnote 42.



Anzahl der Stufen, die moderate Ausbeute und das Entstehen von Diastereomeren über diese Route veranschaulicht aber auch die Schwierigkeiten, die mit der Darstellung eines derartig kompakten, hochfunktionalisierten Azabicyclus mit 2,5-Substitutionsmuster verbunden sind.

H. M. R. Hoffmann<sup>45</sup>, C. von Riesen und T. Plessner gelang es 1996, die Spaltung der C9-C4'-Bindung im Chinin ohne photochemische Aktivierung (vgl. Epling) durchzuführen. Das gewünschte Produkt dieser Spaltung war der geschützte  $\beta$ -Aminoalkohol **34**, der enantio- und diastereomerenrein vorlag.<sup>46</sup> Entsprechende Versuche zeigten, daß durch den Einsatz von Chinidin in der Spaltungsreaktion auch das andere C2-Diastereomer **35** zu erhalten ist.



Schema 9

Diese neuartige Fragmentierung der *Cinchona*-Hauptalkaloide bietet zum ersten Mal einen kurzen und leichten Zugang zum 2,5-disubstituierten 1-Azabicyclo[2.2.2]octan, der durch die stereospezifische Reaktion zu einem einzigen Stereoisomer führt. Allerdings mußte die

<sup>45</sup> Hoffmann, H. M. R.; Plessner, T.; von Riesen, C., *Synlett* **1996**, 690; DE/07.02.96/DE 19604395.

<sup>46</sup> Die Aminoalkohole **34** und **35** werden in der Folge mit den Abkürzungen QCI bzw. QCD bezeichnet (für Quincorine bzw. Quincoridine).

Effizienz und die praktische Durchführbarkeit verbessert werden.<sup>47</sup> Näheres zu den Reagentien, den Reaktionsbedingungen, dem Mechanismus und Versuchen zur Optimierung findet sich im Abschnitt 4.2.

Die o. g. Verbindungen sind durch ihre Kompaktheit, die hohe Dichte an verschiedenen Funktionalitäten und an stereogenen Zentren ausgezeichnete Vorläufer für chirale, enantio- und diastereomerenreine Liganden und darüber hinaus sehr interessant für die Pharmakologie (siehe Abschnitt 1.2.1).

Die besonderen chemischen Eigenschaften des den Aminoalkoholen **34** und **35** verwandten 2-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octans **38** sind bis in die heutige Zeit Grund dafür, daß es für dieses System äußerst wenig Methoden zur Transformation an C9 gibt. Prelog<sup>48</sup> berichtete 1940 von den Schwierigkeiten, diese Verbindung in die C9-Halogenide zu überführen:

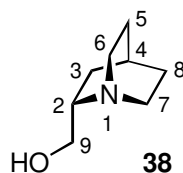


Abbildung 12

„Die Hydroxylgruppe in dieser Verbindung zeigte eine bemerkenswerte Reaktionsträgheit. So gelang uns nicht der Austausch gegen Brom mit Bromwasserstoffsäure“ (69 %ig) „im Bombenrohr bei 100 °C.“

1943 schließlich gelang Prelog *et al.*<sup>49</sup> die Darstellung des entsprechenden Bromides. Die Reaktivität dieser Verbindung gegenüber nukleophilen Substitutionen ist nur unwesentlich günstiger. Mit dem Bromid gelang Prelog<sup>50</sup> die Einführung der NH<sub>2</sub>-Gruppe an C9 in alkoholischer Ammoniak-Lösung. Rubzow *et al.*<sup>51</sup> konnten durch Verwendung von Malonsäurediethylester und Base eine C-C-Bindungsknüpfung erfolgreich durchführen. Diese zwei Transformationen verlaufen nur in mäßigen Ausbeuten und unter harschen Bedingungen. Außerdem bieten diese Methoden keine allgemeingültigen Lösungen. So ist zum Beispiel eine der wichtigsten Transformationen, die C-Kettenverlängerung an C9, auf diese Weise nicht gezielt um eine beliebige Zahl von Kohlenstoffatomen möglich. Ferner ist die Einführung eines Bromatoms an C9 auf QCI/QCD nicht zu übertragen, da diese Alkohole über eine terminale Doppelbindung im C5-Substituenten verfügen. Stattdessen wird das C10-

<sup>47</sup> Bei der Buchler Chininfabrik GmbH in Braunschweig wurde die Spaltungsreaktion etwa zur gleichen Zeit sehr effizient in den technischen Maßstab übertragen.

<sup>48</sup> Prelog, V.; Cerkovnikov, E., *Liebigs Ann.* **1940**, 545, 229, 262.

<sup>49</sup> Prelog, V.; Rajner, E.; Stern, P., *Arch. Pharm.* **1943**, 281, 78, 80.

<sup>50</sup> Prelog, V.; Rajner, E.; Stern, P., *Helv. Chim. Acta.* **1943**, 26, 1172, 1178.

<sup>51</sup> Rubzow *et al.*, *Zh. Obshch. Khim.* **1955**, 25, 2311; englische Ausgabe: S. 2281.

Bromid gebildet, das C9-Kohlenstoffatom wird dabei nicht bromiert.<sup>52</sup> Die Naturstoffe bilden spontan 7-Ringether über eine Substitution des Bromatoms durch die C9-Hydroxygruppe.<sup>53</sup>

Die meisten Produkte, die aus 2-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octanen abgeleitet sind, wurden über einen Umweg synthetisiert. Eine Darstellung des 2-Carboxy-Chinuclidins ist von Prelog und Cerkovnikov<sup>54</sup> beschrieben worden. Die darauf aufbauende Amidbildung und anschließende Reduktion führte zu einer großen Anzahl an Verbindungen mit C9-Aminofunktion. Diesen Weg ging auch Rubzow<sup>55</sup> zur Darstellung des 2-Aminomethylchinulidins, da die von Prelog verwendete Methode das Produkt nur in schlechten Ausbeuten lieferte. Dabei nahm er in Kauf, daß auf diese Weise durch die große Tendenz der Amide zur Epimerisierung an C2 die Produkte in *racemischer* Form erhalten wurden.

Auch die meisten verwandten Produkte werden über diesen Umweg dargestellt, was zwangsläufig zur Folge hat, daß lediglich die Racemate erhalten werden. Da nur wenige Methoden bekannt sind, die Hydroxygruppe an C9 in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion durch andere Funktionsgruppen zu ersetzen, gibt es bisher für den o. a. Umweg keine Alternative.

Die Ähnlichkeit des 2-Hydroxymethylchinulidin-Systems **38** mit den Fragmentierungsprodukten **34** und **35** läßt annehmen, daß in diesen Verbindungen eine ähnliche strukturelle und elektronische Situation herrscht und somit bei der Transformation dieser Verbindungen an C9 die gleichen Probleme auftreten, so daß der Umweg über die entsprechende Carbonylverbindung notwendig ist. Dieses würde jedoch dazu führen, daß man den Vorteil der stereospezifischen Spaltungsreaktion bei der nächsten Transformation an C9 wieder verlore.

Zur Verwendung als chirale Liganden in der Organischen Synthese und auch als Pharmaka ist es unbedingt notwendig, daß die Produkte in optisch reiner Form vorliegen. So ist es also wünschenswert, geeignete Methoden zu finden, die Aminoalkohole **34** und **35** an C9 gezielt zu derivatisieren. Nach dem aktuellen Wissensstand fehlt es in der Literatur an einer detaillierten Studie zur nukleophilen Substitution an diesem System.

---

<sup>52</sup> Carrol, F. I.; Abraham, P.; Gaetano, K.; Mascarella, S. W.; Wohl, R. A.; Lind, J.; Petzold, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1991**, 3017-3026.

<sup>53</sup> Braje, W.; Frackenpohl, J.; Langer, P.; Hoffmann, H. M. R., *Tetrahedron* **1998**, *14*, 3495.

<sup>54</sup> Prelog, V.; Cerkovnikov, E., *Liebigs Ann.* **1937**, 532, 88.

<sup>55</sup> Rubzow *et al.*, *Zh. Obshch. Khim.* **1953**, *23*, 1555, 1558; englische Ausgabe: S. 1633, 1635.

## 2 Aufgabenstellung

Die durch die Spaltung der C9-C4'-Bindung der biologisch aktiven Naturstoffe Chinin/Chinidin nach H. M. R. Hoffmann erhaltenen Aminoalkohole sind potentielle Bausteine für die Kombinatorik, um pharmakologisch wertvolle Wirkstoffe zu entwickeln.

Da sich die Derivatisierung der Klasse der 2-Hydroxymethylchinuclidine in der Vergangenheit immer wieder als äußerst schwierig herausstellte, sollen im Rahmen dieser Arbeit der Grund für die Reaktionsträgheit an C9 herausgefunden und Ansätze zur Überwindung erarbeitet werden.

Eine detaillierte Untersuchung der S<sub>N</sub>2-Reaktion an diesem Zentrum soll zu Methoden führen, mit deren Hilfe die Chinuclidine gezielt und ohne Epimerisierung an C2 transformiert werden können. Ein weiteres Ziel der Arbeit ist es, Verfahren zur C-C-Bindungsknüpfung an C9 zu entwickeln.

Diese Aufgaben sind Teil langfristiger Pläne, die die Darstellung von enantio- und diastereomerenreinen 1,2-/1,3-Liganden und unnatürlichen *Cinchona*-Alkaloiden zum Ziel haben.

Die grundlegenden Arbeiten an diesen herausfordernden Problemen dienen zum Verständnis des besonderen chemischen Verhaltens dieser Systeme, um die speziellen Eigenschaften der 2-Hydroxymethylchinuclidine für eine Vielzahl von präparativen Methoden nutzbar zu machen.

Die erarbeiteten Verfahren sollen vielfältig einsetzbar sein und so zur Eignung der Aminoalkohole für die Anwendung der Kombinatorischen Chemie führen.

### 3 Zielmoleküle und geplante Synthesen

Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit lautet: Wie ist die ausgeprägte Reaktionsträgheit des 2-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-Systems (Abschnitt 1.2.2) gegenüber bimolekularer nukleophiler Substitution zu begründen und gibt es einen Weg, C9 anderen Funktionsgruppen zugänglich zu machen?

Zur detaillierten Untersuchung der erschwerten  $S_N2$ -Reaktion sollen andere Heteroatome an C9 etabliert werden. Dieses könnte außerdem zu interessanten Liganden mit 1,2-Funktionsgruppenabstand führen.

#### 3.1 Liganden mit 1,2-Funktionsgruppenabstand

Wie bei Chinin und Chinidin, die bereits seit über 175 Jahren in der Organischen Chemie als chirale Auxiliare erfolgreich eingesetzt werden, handelt es sich bei QCI und QCD um  $\beta$ -Aminoalkohole. Diese können Metallkationen chelatartig umfassen. Durch das rigide Grundgerüst des Chinuclidins ist dann im weiteren Reaktionsverlauf eine chemische Umsetzung nur von einer Seite her möglich. Die Anzahl der d-Übergangsmetalle, die in der asymmetrischen Katalyse Einsatz finden, wächst ständig. In Abhängigkeit der Eigenschaft des Metalls müssen entsprechende Liganden über geeignete Heteroatome verfügen, die mit dem jeweiligen Metall eine koordinative Bindung eingehen können. Die Chelatbildner haben sich durch ihre hohe Komplexstabilitätskonstanten als die am besten geeigneten Liganden erwiesen. Die zwei „Zähne“ der bidentaten Liganden können nun einzeln eingestellt werden, womit man über ein Werkzeug zur Feineinstellung verfügt. Damit kann die Anzahl möglicher Metalle für diese Liganden erhöht und die „turnover-number“, die für katalytische Vorgänge wichtig ist, verbessert werden. In der Literatur sind als bidentate Liganden vor allem  $\beta$ -Aminoalkohole, *vicinale* Diamine, Aminothiole und Aminophosphine beschrieben worden (Kapitel 8).

#### 3.2 QCI und QCD als Vorläufer für unnatürliche Cinchona-Alkaloide

Durch Umfunktionalisierung an C9 können neue Leitstrukturen erhalten werden. Im Hinblick auf eine mögliche Synthese enantio- und diastereomerenreiner unnatürlicher halbsynthetischer Cinchona-Alkaloide sollen diese Strukturen ein großes Spektrum an weiteren Transformationen zulassen. Als sinnvolle Ziele wurden hier die C9-Cyanide angesehen (Kapitel 5). Aus diesen Nitrilen wären z. B. die homologen Verbindungen aller o. a. geplanten Liganden zugänglich. Der daraus resultierende 1,3-Funktionsgruppenabstand spielt in der asymmetrischen Katalyse ebenfalls eine große Rolle. Eine Arylierung und eine anschließende Reduktion könnte so auch zu unnatürlichen Cinchona-Alkaloiden mit einer 1,3-Aminoalkohol-Gruppe führen (Kapitel 8). In der Synthese von Chinin und auch des Indolalkaloids Dihydrocinchonamin von Uskokovic und Grethe spielt die Aminosäure **27** eine wichtige Rolle.<sup>42</sup> Diese Substanz wurde für die Totalsynthese über zwei verschiedene

Wege über mehrere Stufen als Epimerengemisch dargestellt. Aus QCI und QCD sollte die Darstellung in einer effizienteren Synthese möglich sein (Kapitel 7).

Die Aminoalkohole besitzen durch ihr niedriges Molekulargewicht, ihre hohe Dichte an chiraler Information und ihre verschiedenen Funktionsgruppen ein großes Potential als Leitstrukturen für pharmakologisch interessante Verbindungen, zumal die Chinuclidineinheit in mehreren biologisch aktiven Verbindungen bereits ihre pharmakologische Wirkung unter Beweis gestellt hat (Abschnitt 1.2.1). Die  $\beta$ -Aminoalkohole QCI und QCD sind außerdem ausgezeichnete Vorläufer für unnatürliche, enantiomerenreine Aminosäuren. Die Doppelbindung in der C5-Seitenkette bietet dabei noch weitere Modifikationsmöglichkeiten an.

Die Art der funktionellen Gruppen in der kompakten Chinuclidin-Einheit und die elektronischen Eigenschaften - bedingt durch das Brückenkopf-Stickstoffatom - lassen einige in der präparativen Organischen Chemie wichtige Operationen für dieses System als ungeeignet erscheinen (Details in den einzelnen Kapiteln).<sup>56</sup> Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich in erster Linie mit der Grundlagenforschung an diesen neuartigen Aminoalkoholen. Die gesammelten Erfahrungen sollen zu grundsätzlichen Aussagen führen, um geplante Synthese-Schritte an diesen Systemen bezüglich ihrer Erfolgchancen im Voraus bewerten zu können.

---

<sup>56</sup> In den Kapiteln 5, 7 und 8 zeigt sich, daß bei vielen Umsetzungen, die in der Literatur an  $\beta$ -Aminoalkoholen beschrieben sind, es bei den vorliegenden Systemen wegen der Inkompatibilität der funktionellen Gruppen zu Chemoselektivitätsproblemen kommen kann.

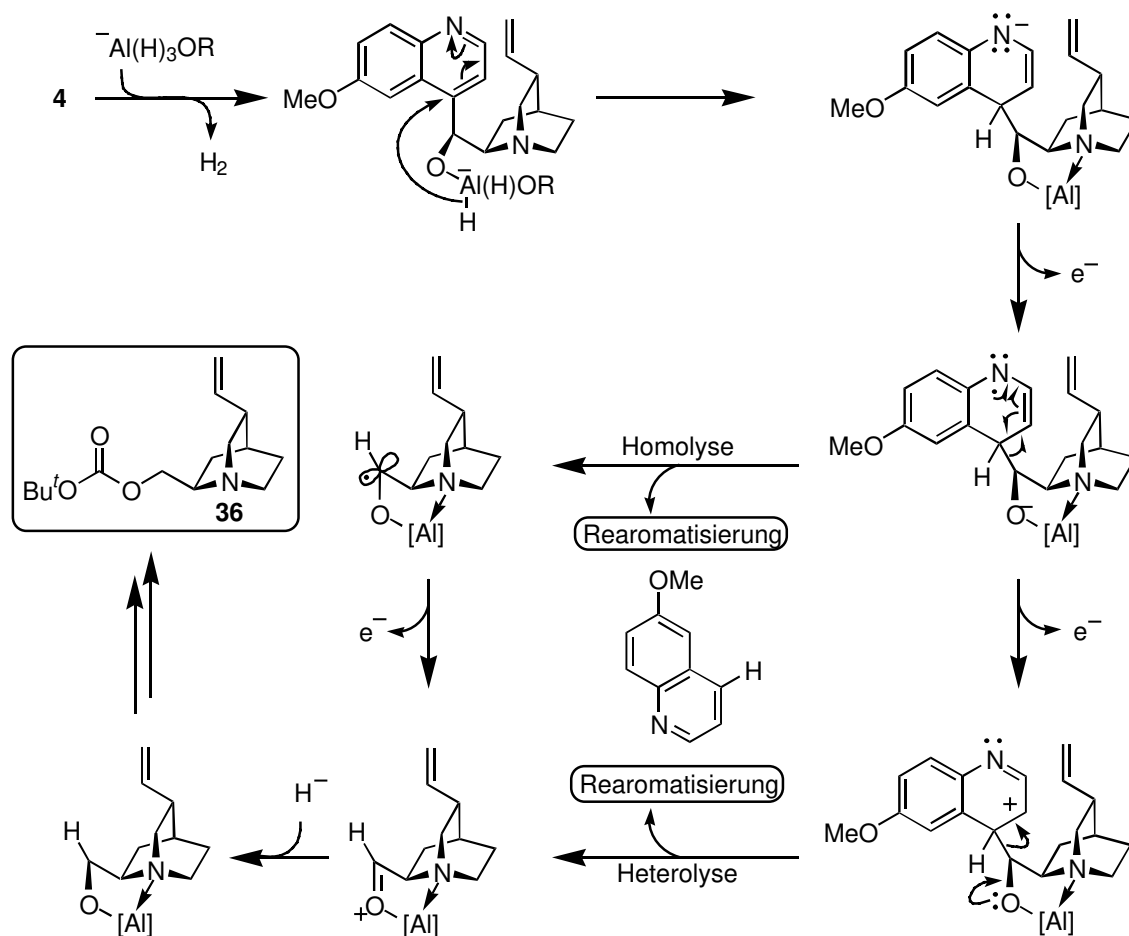
## 4 Zugang zu enantiomeren- und diastereomerenreinen Chinuclidinen durch Spaltung der C9-C4'-Bindung

Die Spaltung der Naturstoffe Chinin und Chinidin gelang H. M. R. Hoffmann *et al.* unter Verwendung von modifiziertem Lithiumaluminiumhydrid (LAH) in Anwesenheit von Luftsauerstoff.<sup>45</sup> Für diese Fragmentierung wurden im Laufe der Untersuchungen verschiedenste Reduktionsmittel getestet; als das einzig geeignete Reagens für diese Zwecke stellte sich LAH heraus, in dem ein Hydridion durch ein Alkoholat-Ion ersetzt worden war.

Die Tatsache, daß diese Reaktion ausschließlich dann verläuft, wenn die Reduktion in Anwesenheit eines Oxidationsmittels durchgeführt wird, läßt bereits vermuten, daß ein komplizierter Mechanismus durchlaufen wird.

### 4.1 Mechanismus der Spaltung

T. Plessner untersuchte im Rahmen seiner Dissertation die Reaktion eingängig.<sup>35</sup> Die erhaltenen Ergebnisse machten es möglich, einen Mechanismus zu formulieren, der aufgrund seiner Komplexität hier ausschließlich grafisch dargestellt wird.



Schema 10

Tatsächlich wurde bereits eine im vorgeschlagenen Mechanismus involvierte Zwischenverbindung isoliert, so daß dieser als richtig angesehen werden kann.<sup>57</sup>

## 4.2 Weiterführende Untersuchungen

Wie erwähnt, wurde bereits von T. Plessner eine große Zahl von Reduktionsmitteln auf die Verwendbarkeit für die Fragmentierung untersucht.<sup>35</sup> Es gelang ihm, in 20- bzw. 32 %iger Ausbeute die geschützten Aminoalkohole **36** und **37** zu erhalten. Die Reaktionen dazu führte er im 2-mmol-Maßstab durch.

Für die im Rahmen dieser Arbeit zu untersuchenden Folgereaktionen der Alkohole mußte der Maßstab der Ansätze auf eine Größe erhöht werden, die eine systematische Untersuchung des chemischen Verhaltens der Aminoalkohole ermöglichte. Dabei wurde ab einer Menge von etwa 20 mmol Edukt eine signifikante Erhöhung der notwendigen Reaktionszeit (von 4 d auf etwa 30 d) beobachtet. Ein möglicher Grund dafür ist eine fehlende stetige Zufuhr von Luftsauerstoff. Das Einleiten von Luft in die Suspension stellte sich jedoch als unpraktikabel heraus. Ein Einblasen von trockener Luft auf die Lösung ergab keinen meßbaren Vorteil. So wurde die Reaktion also weitgehend unverändert durchgeführt und die lange Reaktionslaufzeit in Kauf genommen.<sup>58</sup>

Im Gegensatz zu den vorherigen Arbeiten sollten hier direkt die freien Aminoalkohole isoliert werden. Dieses stellte sich wie erwartet aufgrund der hohen Polarität des Produktes als recht schwierig heraus: Bei der basischen Aufarbeitung der Reaktion bildete sich der sehr voluminöse Niederschlag von Aluminiumhydroxid. Dieser adsorbierte eine große Menge des Produktes und machte so eine vollständige flüssig/flüssig-Extraktion unmöglich. Es stellte sich als am günstigsten heraus, die Reaktionsmischung nach der Aufarbeitung für einen Tag stehen zu lassen. In dieser Zeit alterte der Aluminiumhydroxid-Niederschlag und konnte gut abfiltriert werden. Um das Produkt vollständig von den anorganischen Salzen zu trennen, mußte eine fest/flüssig-Extraktion mittels Soxhlet-Apparatur durchgeführt werden. Durch eine anschließende Kugelrohrdestillation wurden die Aminoalkohole hochrein erhalten.

Dieses Verfahren lieferte bei einer Ansatzmenge von 86 g Chinin/Chinidin und 40 g LAH, einer Reaktionslaufzeit von etwa vier Wochen sowie einer Aufarbeitungs- und Reinigungszeit von etwa 4 d das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 21-37 % (9.15-16.4 g).

Aufgrund des hohen experimentellen Aufwands und der hohen Polarität ergibt sich eine prinzipielle Frage: Ist es sinnvoller, die Naturstoffe nach gezielter Derivatisierung der Spaltung zu unterwerfen oder ist es günstiger, den Aminoalkohol direkt weiter zu bearbeiten?

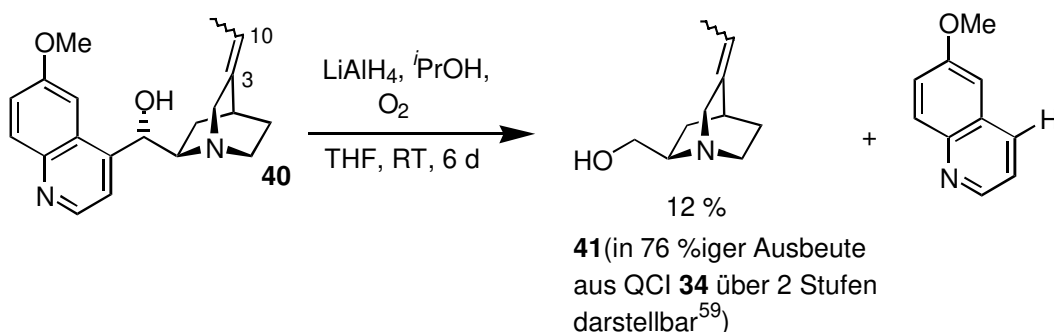
<sup>57</sup> Von Riesen, C., *persönliche Mitteilung*.

<sup>58</sup> TMEDA wurde nach einer Empfehlung von C. von Riesen (Buchler Chininfabrik GmbH) weggelassen (mündliche Mitteilung). Außerdem wurden bei großen Ansätzen (> 100 mmol Alkaloid) 4 eq LAH und bei kleineren Ansätzen nur 2.5 eq benutzt.



Für eine gewünschte Transformation an C9 ist eine nachträgliche Spaltung in bereits C9-substituierte Aminoalkoholderivate mit Hinblick auf den Mechanismus indiskutabel. Interessant ist dieser Ansatz nur für die Verbindungen, bei deren Synthese Transformationen an C11, C10 oder C5 durchgeführt werden müssen. Dazu wurden beispielhaft drei Chinin- bzw. Cinchonidinderivate<sup>59</sup> mit unterschiedlichen Basizitäten und elektronischen Eigenschaften einer Spaltung der C9-C4'-Bindung unterzogen.

Die Isomerisierung der 10,11-Doppelbindung zur trisubstituierten 3,10-Doppelbindung der Naturstoffe wird in zwei Stufen durchgeführt und bildet den Anfang zur Synthese der Rubanone.<sup>60</sup> Allgemein kann die Handhabbarkeit der Naturstoffe in der Synthese als leichter bezeichnet werden als die der Aromaten-freien Aminoalkohole **34** und **35**. Ihre noch einmal stärker ausgeprägte Polarität und die Abwesenheit eines UV-aktiven Substituenten erschweren sowohl die Detektion als auch die Aufarbeitung und vor allem die Reinigung. Aus diesen Gründen erschien es sinnvoll, die ersten Transformationen direkt an den Naturstoffen vorzunehmen und damit die Anzahl der mit den Aminoalkoholen durchzuführenden Stufen zu reduzieren.



Schema 11

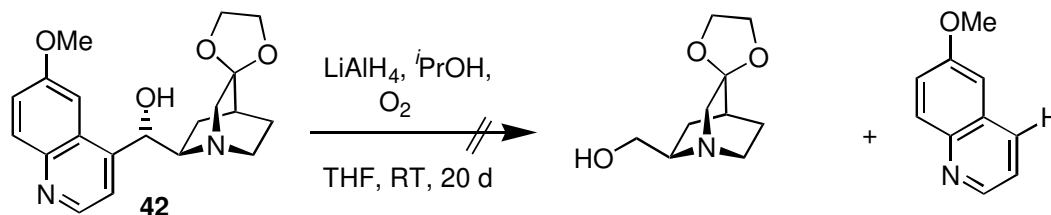
Die Spaltungsreaktion mit der Substanz **40** erbrachte nach 6 d (Ansatz: 2 mmol) das gewünschte Produkt **41** in 12 %iger Ausbeute. Damit konnte bestätigt werden, daß eine Spaltung von Derivaten der Naturstoffe prinzipiell möglich ist. Die Ausbeute der Spaltung ging jedoch in diesem Fall auf rund ein Drittel zurück, womit diese Route für das Rubanon nicht empfehlenswert ist. Wäre es dagegen möglich, direkt das Rubanon spalten zu können, müßten keine Transformationen am Fragment mehr durchgeführt werden. Dieser Syntheseweg wäre dann aufgrund der oben beschriebenen Vorteile auch bei einer etwas geringeren Ausbeute in der Spaltungsreaktion günstig.

Das als cyclisches Acetal geschützte Rubanon **42** führte selbst nach 20 d nicht zur Bildung der entsprechenden Fragmente. Wie in Schema 10 zu sehen, ist die Ausbildung einer koordinativen Bindung zwischen dem Stickstoff- und dem Aluminiumatom für die Fragmentierung entscheidend. Die beiden zusätzlich eingeführten Sauerstoffatome könnten

<sup>59</sup> Verbindungen **40** und **42** wurden von J. Frackenpohl zur Verfügung gestellt; *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1997**.

<sup>60</sup> Von Riesen, C.; Jones, P. G.; Hoffmann, H. M. R., *Chem. Eur. J.* **1996**, 6, 673.

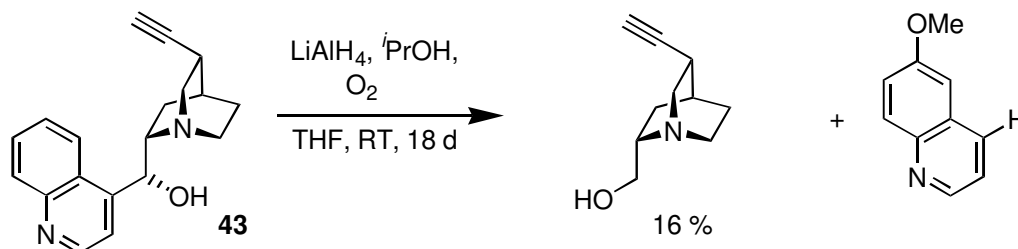
die Aluminium-Spezies fehlgeleitet haben, so daß es nicht zu einem Stickstoff-Aluminium-Komplex und damit zur Spaltung der C9-C4'-Bindung kommen konnte.



Schema 12

Das Ausbleiben der Spaltungsreaktion mit dem geschützten Rubanon **42** zeigt, daß eine Derivatisierung der Naturstoffe und anschließende Fragmentierung nur bedingt sinnvoll ist. Werden keine zusätzlichen Heteroatome an C10/C11 eingeführt, kann eine Spaltung, wenn auch mit schlechten Ausbeuten, durchgeführt werden. Sobald weitere Sauerstoff- oder vermutlich auch Stickstoffatome vorhanden sind, wird das Aluminiumatom fehlgeleitet, so daß der C9-C4'-Bindungsbruch erschwert wird. Möglicherweise wird auch die Basizität des Brückenkopf-Stickstoffatoms entscheidend modifiziert.

Beispielsweise zeigt die Reaktion mit dem 10,11-Didehydrocinchonidin **43** (Synthese in Abschnitt 8.1) deutlich, daß selbst bei Abwesenheit weiterer Heteroatome die Spaltung von Naturstoffderivaten recht ineffizient und äußerst langwierig ist.



Schema 13

Als Resümee dieser Arbeiten bezüglich der Spaltung kann festgestellt werden, daß es zweckmäßig erscheint, als ersten Schritt zur Synthese von umfunktionalisierten disubstituierten Chinuclidinen die Spaltungsreaktion direkt am Naturstoff durchzuführen und weitere Syntheseschritte am Spaltungsprodukt vorzunehmen.

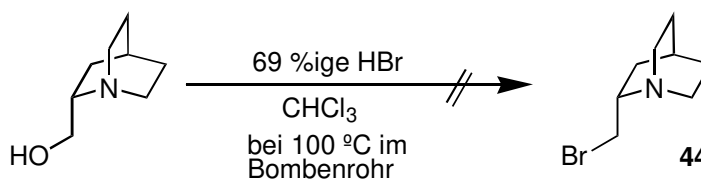
## 5 Untersuchung der S<sub>N</sub>2-Reaktion an C9

### 5.1 Besondere Eigenschaften des Systems

Es wurde bereits im Abschnitt 1.2 erwähnt, daß die Synthese von substituierten Chinuclidinen oft sehr aufwendig ist. Die weitere, gezielte Transformation der einzelnen funktionellen Gruppen in dieser Verbindungsklasse stellt ein zusätzliches Problem dar. Die wichtigsten Punkte, die aus verschiedenen Arbeiten vor und zum Teil zu Beginn dieser Dissertation bekannt geworden sind, sollen hier in kurzer Form genannt werden.

In den Arbeiten von Prelog und Cerkovnikov über die Transformation der C9-Hydroxygruppe des 2-Hydroxymethylchinuclidins wurde eine besonders stark ausgeprägte Reaktionsträgheit des Systems gegenüber nukleophilen Substitutionen festgestellt.<sup>48</sup>

Selbst durch den Einsatz von rauchender Bromwasserstoffsäure konnten die Autoren das entsprechende C9-Bromid **44** nicht darstellen (Schema 14).<sup>61</sup> Schließlich gelang ihnen die Umsetzung in das entsprechende Chlorid durch Verwendung von Thionylchlorid in stark konzentrierter Lösung.<sup>62</sup> In der sich anschließenden Untersuchung der Substitutionsreaktionen mißlang die Umsetzung des Chlorids.



Schema 14

Für Prelog war dieses Reaktionsverhalten Grund für die Annahme, daß das  $\beta$ -ständige Stickstoffatom Einfluß auf die Chemie der primären Hydroxygruppe hat. Er begründet die geringe Reaktivität an C9 mit einem aza-analogen  $\beta$ -Sauerstoff-Effekt. Dieser Effekt, der vor allem aus der Kohlenhydrat-Chemie bekannt ist, erschwert durch Erhöhung der Elektronendichte am reaktiven Zentrum die bimolekulare nukleophile Substitution.

Bis zur heutigen Zeit sind nur wenige erfolgreiche Substitutionsreaktionen an diesem System in der Literatur beschrieben worden.<sup>63</sup> Der o. a. Effekt ist hierfür vermutlich der Grund.

Eine weitere Besonderheit der 2-Hydroxymethylchinuclidine äußert sich in der Schwierigkeit, die C9-Hydroxygruppe zu alkylieren:

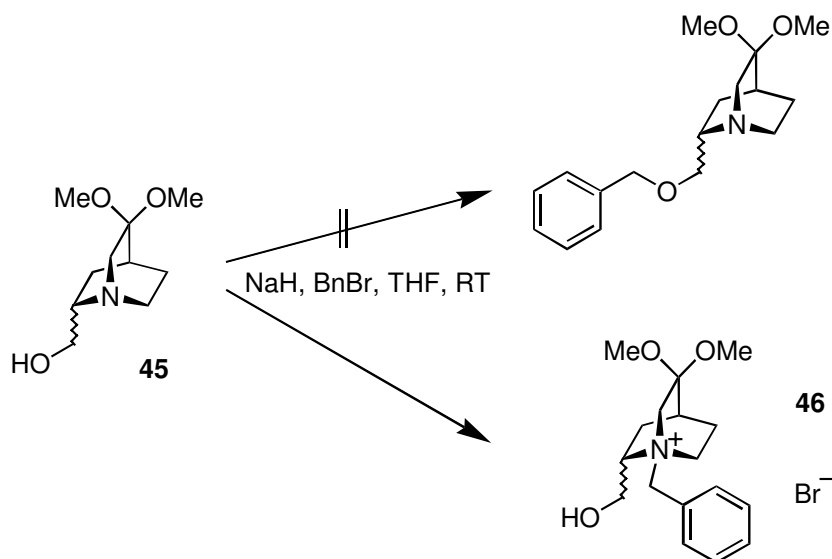
T. Plessner beobachtete bei Versuchen, den primären Alkohol in 2-Hydroxymethyl-5,5-dimethoxy-2-(methoxycarbonyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan **45** zu benzylieren, ausschließlich

<sup>61</sup> Dabei konnten sie das Edukt vollständig zurückgewinnen. Erst 3 Jahre nach dieser Veröffentlichung gelang Rajner die Darstellung des 2-Bromomethyl-Chinuclidins, siehe Fußnote 49.

<sup>62</sup> Die Ausbeute ist von Prelog nicht angegeben worden.

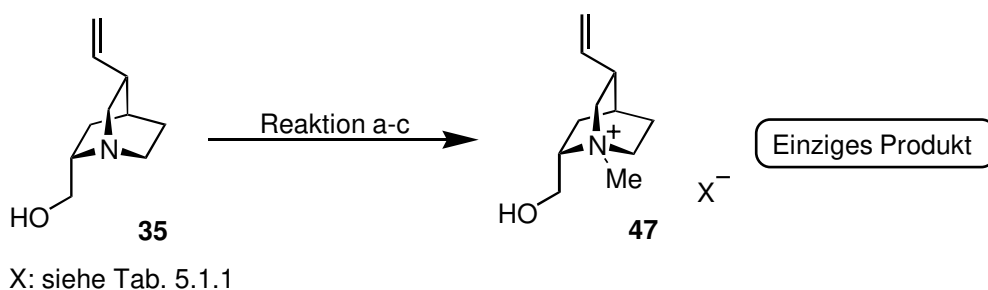
<sup>63</sup> Siehe Abschnitt 1.2.

eine Quartärnisierung des Stickstoffatoms.<sup>65</sup> Das entsprechende Ammoniumsalz **46** mit der frei gebliebenen Hydroxygruppe erhielt er dadurch in einer Ausbeute von 60 %.



Schema 15

Ein einfacher elektrophiler Angriff auf ein Alkoholat wird durch das freie Elektronenpaar des Chinuclidinstickstoffs, welches konformationsstabil und sterisch ungehindert in den freien Raum zeigt, auf das Stickstoffatom gelenkt. Das basische Brückenkopf-Stickstoffatom ist somit offensichtlich das bessere Nukleophil.<sup>64</sup> Das zeigt sich auch in den Methylierungsversuchen an QCI:<sup>65</sup>



Schema 16

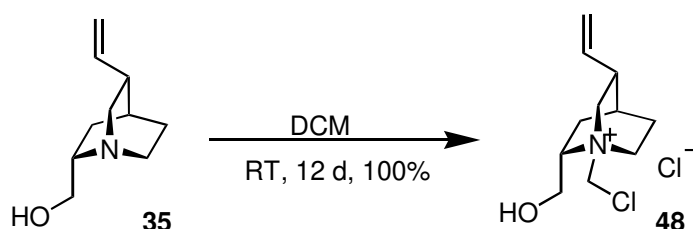
<sup>64</sup> pK<sub>a</sub> = 10.95; Kuhn, L. P.; Corwin, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3370; Gillespie; Leisten, *Quart. Rev.* **1954**, 8, 40.

<sup>65</sup> Eggert, U., unveröffentlichte Arbeiten, Universität Hannover.

Tab. 5.1.1

Reaktion	Bedingungen	Anion X <sup>-</sup>	Produkt
a	NaH, MeI, THF, 0 °C → RT	I <sup>-</sup>	<b>47</b>
b	BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O		(Zersetzung)
c	<i>n</i> -BuLi, TMEDA, THF, MeI, 0 °C	I <sup>-</sup>	<b>47</b>

Beide Beispiele zeigen deutlich, daß ein zielgerichteter elektrophiler Angriff auf C9 durch das basische und sehr nukleophile Brückenkopf-Stickstoffatom erschwert wird. Das wohl spektakulärste Beispiel in diesem Zusammenhang ist die von C. von Riesen gefundene Quartärnisierung von QCI durch Dichlormethan.<sup>66</sup>

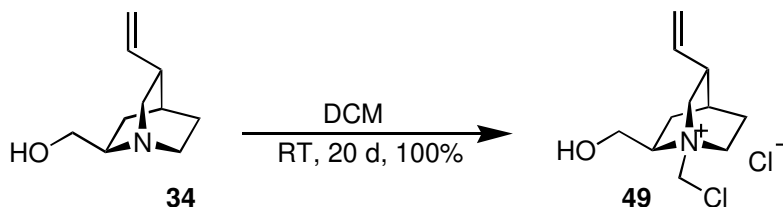


Schema 17

QCI **35** reagiert mit DCM quantitativ zur N-chloromethylierten Verbindung **48**. Das Stickstoffatom greift dabei das Dichlormethanmolekül an und substituiert dabei ein Chloridion, das dann das Gegenanion zur entstandenen Ammoniumverbindung darstellt.

Diese Reaktion gibt bereits einen wichtigen Hinweis für die Reaktionsführung bei geplanten Umsetzungen von QCI und QCD und wurde daher in der vorliegenden Arbeit weitergehend untersucht.

Um zu zeigen, daß beide Epimere, QCI und QCD, sich unter diesen Bedingungen prinzipiell gleichartig verhalten müssen, wurde QCD **34** in einem Probenglas mit DCM versetzt und mehrere Tage stengelassen. Nach etwa 20 d war die Quartärnisierung des QCD mittels DCM ebenfalls vollständig abgelaufen und lieferte das Ammoniumsalz **49** in quantitativer Ausbeute.<sup>67</sup>



Schema 18

<sup>66</sup> Von Riesen, C.; Hoffmann, H. M. R.; Wartchow, R., *Z. Krist. NCS*, **1998**, 213, 483-484.

<sup>67</sup> Im Gegensatz zu Verbindung **48** ist Substanz **49** nicht kristallin.

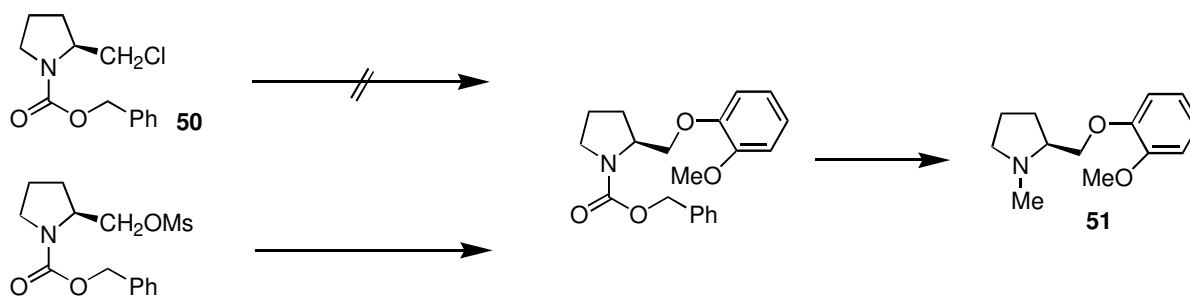
Für den Einsatz von Dichlormethan als Lösungsmittel in der weiteren Synthese von QCI und QCD war es äußerst interessant, wie schnell diese Reaktion abläuft. Dazu wurde die Kinetik der Quartärnisierung untersucht. Die Reaktionen wurden im NMR-Meßröhrchen durchgeführt und im bestimmten Zeitintervall gemessen.

Interessanterweise konnte so eine unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit von QCI und QCD in der Quartärnisierung festgestellt werden. Die Halbwertszeit (Annahme: Reaktion erster Ordnung, DCM liegt in großem Überschuß vor) dieser Reaktion liegt bei QCI bei 124 h und bei QCD bei 295 h. Der Unterschied liegt zwar deutlich über der Fehlergrenze, kann aber trotzdem nicht als signifikant bezeichnet werden. Bemerkenswert bleibt jedoch, daß die räumliche Orientierung der Hydroxymethylgruppe und des C5-Substituenten zueinander einen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat.

## 5.2 Etablierung von Fluchtgruppen an C9

Da eine vorrangige Aufgabe der vorliegenden Dissertation die Aufklärung und die Überwindung der Reaktionsträgheit bezüglich der nukleophilen Substitution an C9 war, mußte die Hydroxygruppe in eine gute Fluchtgruppe umgewandelt werden. Die Halogenierung eines verwandten Systems hatte - wie oben erwähnt (Abschnitte 1.2.2 und 5.1) - nicht die erwünschten Resultate ergeben. Der schlechte Zugang zu den Halogeniden einerseits und die nur moderaten Eigenschaften dieser Fluchtgruppen andererseits führten zur Auswahl alternativer Fluchtgruppen.

Die Alkyl- und Arylsulfonate werden in der organisch-präparativen Chemie häufig als sehr gute Fluchtgruppen eingesetzt (Schema 19). North *et al.* beschrieben in ihrer Synthese von Verbindung **51** ebenfalls eine bemerkenswerte Reaktionsträgheit des  $\beta$ -Aminohalogenids **50** bezüglich nukleophiler Substitutionen. Erst der Einsatz des Methylsulfonats als Fluchtgruppe ermöglichte die Bildung des gewünschten Produktes in akzeptablen Ausbeuten.<sup>68</sup>



Schema 19

In einem ersten Versuch zur Mesylierung von QCI wurde ein Standardverfahren mit Methylsulfonsäureanhydrid, DMAP, Triethylamin in Dichlormethan verwendet. Neben dem gewünschten Produkt wurde das entsprechende Hydrosulfonat **52** erhalten.<sup>69</sup>

<sup>68</sup> Jones, C. A.; Jones, I. G.; Mulla, M.; North, M.; Sartori, L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1997**, 2891.

<sup>69</sup> Die wäßrige Aufarbeitung mit NaHCO<sub>3</sub> hatte also nicht zur vollständigen Neutralisation geführt.

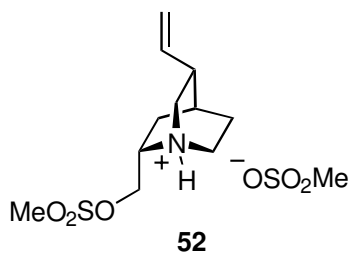
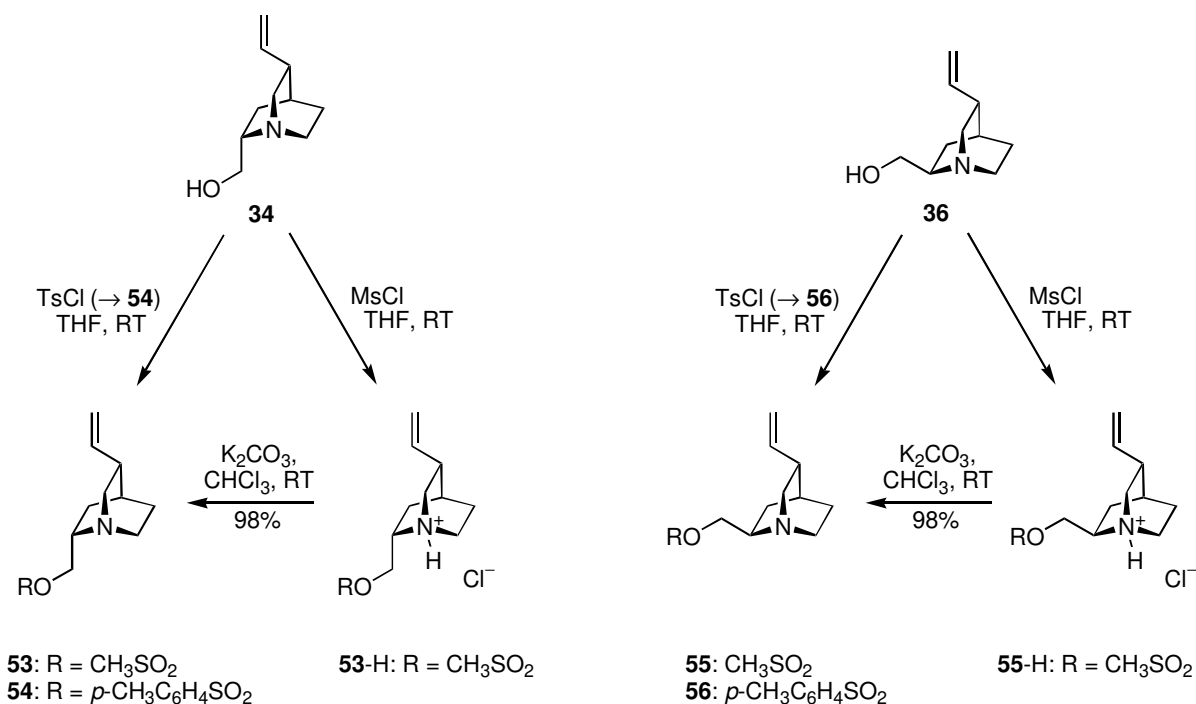


Abbildung 13

Da wegen des basischen Chinuclidin-Stickstoffatoms offensichtlich eine zusätzliche Base für diese Reaktion nicht notwendig war, wurde die Reaktion ohne Triethylamin und DMAP durchgeführt. Das Hydrosulfonat **52** bildete sich innerhalb einer Stunde und kristallisierte aus. Der Wechsel zu Methansulfonylchlorid und THF ermöglichte eine Reaktionszeit von wenigen Minuten.<sup>70</sup> Der Grund für diese schnelle Reaktion ist die schlechte Löslichkeit der entstehenden Ammoniumverbindung **53-H** bzw. **55-H**. Durch Ausfällung wird das Produkt dem Gleichgewicht entzogen, die Nachbildung des Produktes erfolgt daher prompt.

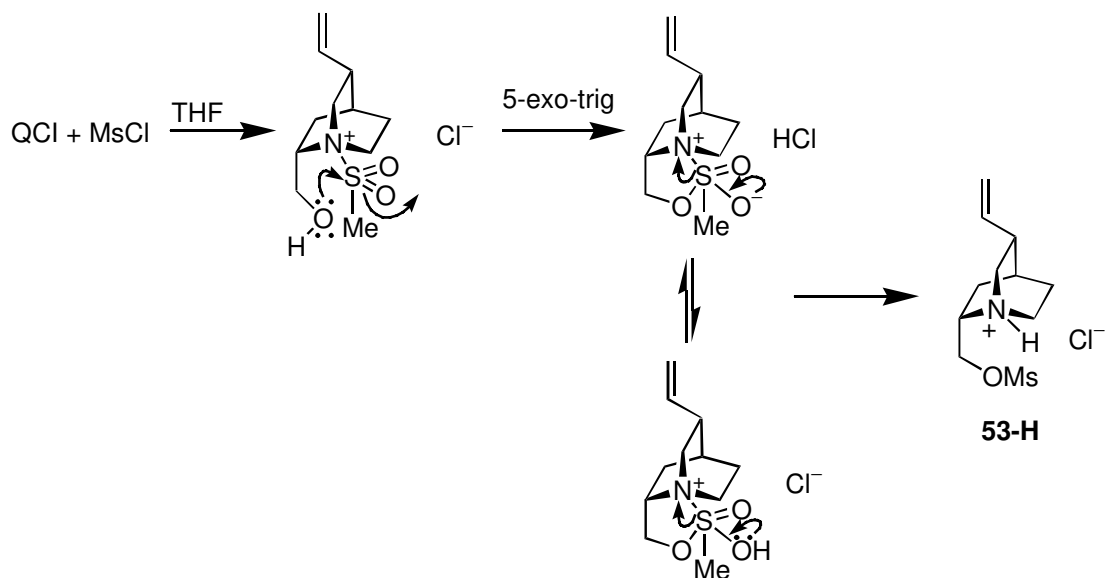
Das freie Amin konnte durch Behandlung des Ammoniumsalzes mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in CHCl<sub>3</sub> erhalten werden. Unter diesen Bedingungen konnten das QCI- und QCD-Mesylat **53** und **55** in einer Ausbeute von 88-95 % Ausbeute dargestellt werden. Zur Darstellung der Tosylate **54** und **56** wurde weiterhin Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet, da der Vorteil der Ausfällung des Produktes aus THF hier wegen der unpolaren Phenylgruppe nicht vorhanden ist. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das QCI-/QCD-Tosylat in einer Ausbeute von 82-88 % erhalten.



Schema 20

<sup>70</sup> Bereits bei Zugabe des Methylsulfonylchlorids fiel der Feststoff aus; vollständige Umsetzung dauerte ca. 10 min.

Der vorgeschlagene Mechanismus<sup>71</sup> erklärt die Geschwindigkeit und die Effizienz dieser Sulfonylierungs-Methode:



Schema 21

Das *tertiäre* Chinuclidin-Stickstoffatom übernimmt gleichzeitig die Rolle der Base (des Triethylamins) und des Katalysators DMAP.

Das Vorhandensein des *tertiären*, sehr basischen und nukleophilen Stickstoffatoms in  $\beta$ -Stellung zur Hydroxygruppe wurde in Kapitel 4 als problematisch beschrieben, wenn an der C9-Hydroxygruppe ein Elektrophil angreifen soll. In dieser Methode der O-Sulfonylierung wird die Nukleophilie des Stickstoffatoms ausgenutzt, um *in situ* intramolekular ein Sulfonylierungsreagens zu bilden, welches die Reaktion zum Produkt beschleunigt.

Durch diese bemerkenswerte intramolekulare Katalyse konnte die C9-Hydroxyfunktion auf äußerst effiziente und ökonomische Weise in die guten Fluchtgruppen Mesylat und Tosylat überführt werden, so daß die Aminoalkohole QCI/QCD für die Untersuchung der nukleophilen Substitution an C9 vorbereitet waren.<sup>72</sup>

### 5.3 Transformationen an C9 über $S_N2$ -Reaktionen

In den Abschnitten 1.1 und 1.2 wurde auf die Bedeutung und die potentiellen Einsatzgebiete der Aminoalkohole QCI und QCD bereits hingewiesen. Nach Prelog ist dieses 2-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-System eine sehr schwer zugängliche und äußerst reaktionsträge Verbindungsklasse.

<sup>71</sup> Hoffmann, H. M. R.; Schrage, O., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1051-1057.

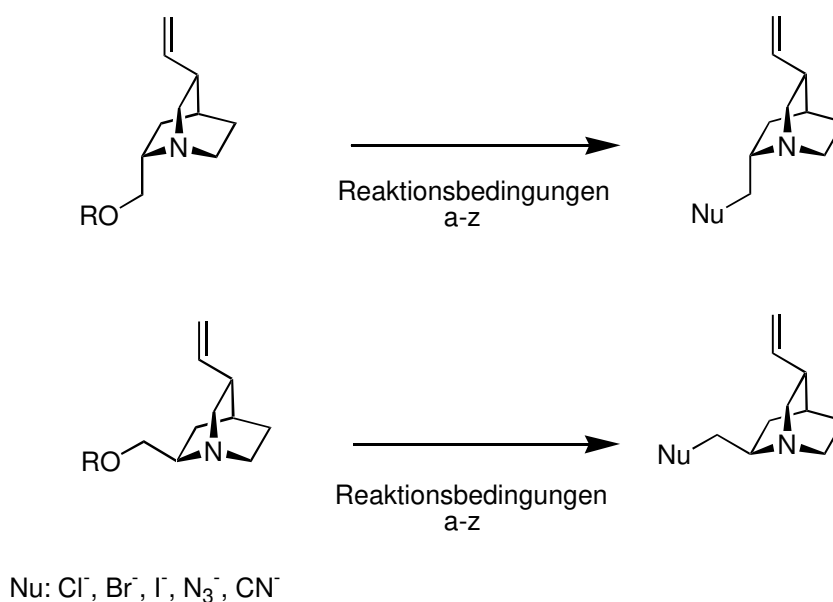
<sup>72</sup> Die Mesylate und Tosylate sind bei RT über mehrere Wochen stabil und lagerungsfähig. Weder eine mögliche „Selbstquartärnisierung“ zu einem Aziridiniumion noch ein intermolekularer Angriff eines Chinuclidin-Stickstoffatoms auf das Sulfonat-aktivierte Kohlenstoffatom wurden beobachtet.



Ein erster Versuch, eine C-C-Bindungsknüpfung an C9 durch Verwendung von Cyanid-Ionen unter Standardbedingungen herbeizuführen, mißlang. Als nukleofuge Gruppe diente dabei das Mesylat. In der Folge wurden systematische Untersuchungen durchgeführt, die den Grund für den Mißerfolg bei der Cyanierung aufklären sollten.

Als erster Parameter wurde der Einfluß der Art des Nukleophils bei gleichbleibender Fluchtgruppe untersucht. Als zweiter Parameter bot sich die Änderung der Fluchtgruppe bei gleichbleibendem angreifenden Nukleophil an (Zusammenfassung siehe Tabelle 5.3.1).

In einer ersten Versuchsreihe wurde das QCI-Mesylat bzw. das QCD-Mesylat mit NaN<sub>3</sub>, NaCN, NaBr, NaCl, KCN, KBr, KI unter Standardbedingungen behandelt. Selbst unter harschen Bedingungen konnten die Bromide, Iodide und Azide in nur sehr geringer Menge (< 10 %) erhalten werden. Die Bildung der Chloride und der Cyanide konnte nicht beobachtet werden. Diese Resultate widersprechen zum Teil der von Wells<sup>73</sup> angegebenen Stärke der jeweiligen Nukleophile. Danach ist das Cyanid-Ion von den o. a. Nukleophilen das stärkste. Die fehlende Nukleophilie des angreifenden Teilchens kann also nicht ausschlaggebender Grund für die experimentell gefundenen Ergebnisse sein.



Schema 22

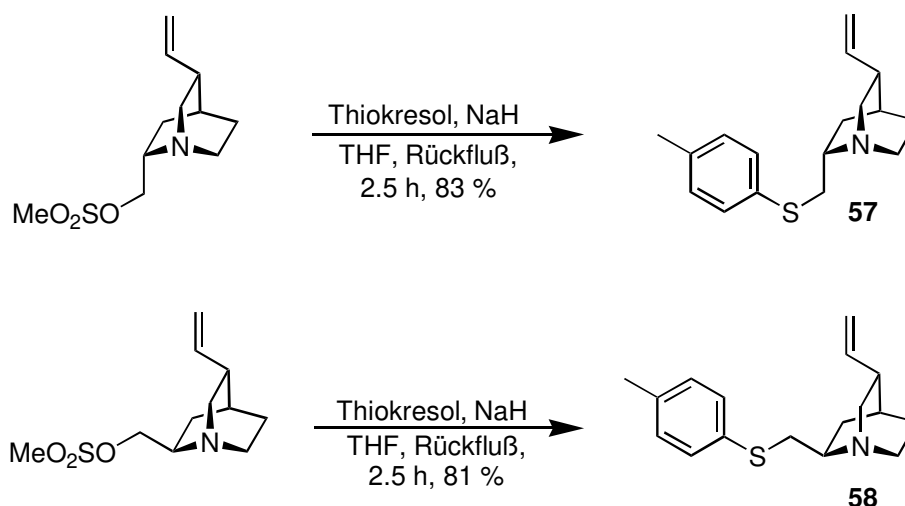
**Tab. 5.3.1:** Orientierende Versuche zur S<sub>N</sub>2 an C9

Reagens	Flucht- gruppe R	Kat. / Hilfsmittel	Lösungsmittel	Temp./Bedg.	Ergebnis
NaCl	OMs		CH <sub>3</sub> CN	↑↓	-
NaCl	OMs	18-K-6	DMF	100 °C	-
NaBr	OMs		CH <sub>3</sub> CN	↑↓	-
NaBr	OMs	18-K-6	DMF	100 °C	8 %
NaBr	OMs	18-K-6	CH <sub>3</sub> CN	↑↓	-

<sup>73</sup> Wells, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 171-219.

KBr	<sup>-</sup> OMs		CH <sub>3</sub> CN	↑↓	-
KBr	<sup>-</sup> OMs	18-K-6	Toluol	↑↓	6 %
KI	<sup>-</sup> OMs		CH <sub>3</sub> CN	↑↓	4 %
NaN <sub>3</sub>	<sup>-</sup> OMs		DMF	100 °C	4 %
NaN <sub>3</sub>	Br <sup>-</sup>		CH <sub>3</sub> CN	Ultraschall	-
NaN <sub>3</sub>	<sup>-</sup> OMs		CH <sub>3</sub> CN	Ultraschall	-
NaSO <sub>2</sub> Tol	<sup>-</sup> OMs		DMF	↑↓	-
NaSO <sub>2</sub> Tol	Br <sup>-</sup>		CH <sub>3</sub> CN/DMF	↑↓	-
NaCN	ROH	TMSCl, NaI	CH <sub>3</sub> CN/DMF	RT-↑↓	-
NaCN		TMSCl, NaI, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN/DMF	70°C	-
NaCN	<sup>-</sup> OMs		DCM, CH <sub>3</sub> CN	(OMs <i>in situ</i> ) 0°C-↑↓	-
NaCN	<sup>-</sup> OMs	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , NaI	DMSO	120°C	-
NaCN	<sup>-</sup> OMs	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , NaI	CH <sub>3</sub> CN	↑↓	-
KCN	<sup>-</sup> OMs	KI	MeOH	↑↓	-
KCN	<sup>-</sup> OMs	KI	CH <sub>3</sub> CN/MeOH	Ultraschall	-
KCN	<sup>-</sup> OMs	nBu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub>	Toluol	80°C	-
KCN	<sup>-</sup> OMs	nBu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> , KI	CHCl <sub>3</sub>	↑↓	-
KCN	<sup>-</sup> OMs	KI, 18-K-6	DMF	↑↓	-
Aceton- cyanhydrin	Br <sup>-</sup>	TMG	CH <sub>3</sub> CN	RT-↑↓	-
KCN	Br <sup>-</sup>	KI, 18-K-6	DMF	↑↓	-
KCN	<sup>-</sup> OTs	KI, 18-K-6	DMF/H <sub>2</sub> O	↑↓	-
KCN	<sup>-</sup> OTs	KI	DMF	↑↓	-
KCN	<sup>-</sup> OTf	KI, 18-K-6	DMF	↑↓	-

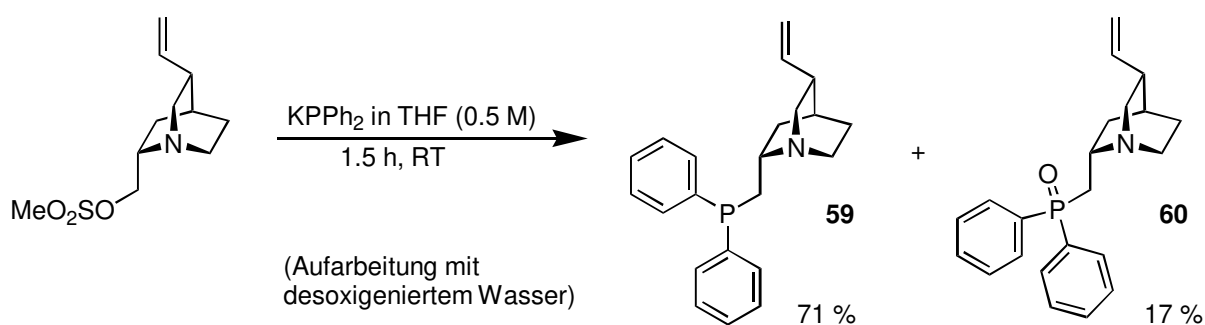
Ein dem Cyanid in der Nukleophilie gleichgestelltes Anion ist das Alkanthiolat-Ion. Der Versuch, das QCI-Mesylat in THF mit dem vorher hergestellten Thiokresolat umzusetzen, mißlang bei RT; beim Erhitzen unter Rückfluß konnte schließlich die Bildung des gewünschten Thioethers **57** in 83 % Ausbeute beobachtet werden. Diese Umsetzung war die erste vollständig verlaufende S<sub>N</sub>2-Reaktion an den Systemen QCI und QCD. Die Einflüsse der verschiedenen Löslichkeit des Natriumcyanids und des Natriumkresolats wurden durch Variation des Lösungsmittels und durch Verwendung von Phasentransferkatalysatoren untersucht. Dabei wurde erneut festgestellt, daß die Cyanierung unter diesen Bedingungen nicht erfolgt, jedoch die Bildung des Thioethers in jedem Falle sehr schnell und vollständig verläuft. Als Hauptgrund für die unterschiedliche Reaktivität des Natriumcyanids und des Natriumthiokresolats bezüglich der Systeme QCI und QCD können die unterschiedlichen elektronischen Gegebenheiten herangezogen werden.



Schema 23

Im Gegensatz zu N, Cl und C verfügt das Schwefelatom über nicht-besetzte d-Orbitale. Vor allem bei Metall-Carbonyl-Komplexen ist gerade die Beweglichkeit der  $\pi$ -Elektronen entscheidend für ihre Stabilität. Durch Rückbindung wird dem Metallatom die durch die Liganden gespendete zu hohe Elektronendichte teilweise abgenommen. Ein ähnlicher Effekt könnte der Grund für die relativ hohe Reaktivität des QCI- bzw. QCD-Mesylats gegenüber dem Thiolation sein. Das Thiolat anion kann durch den Bereich sehr hoher Elektronendichte dringen und einen Rückseitenangriff durchführen. Das Cyanidanion hat durch die beiden C-N- $\pi$ -Bindungen prinzipiell auch die Möglichkeit zur Rückbindung. Diese ist offenbar nicht stark ausgeprägt.

Ein anderes Heteroatom, das ebenfalls über die Möglichkeit zur Rückbindung verfügt, dessen Anion aber nicht so nukleophil ist wie das Cyanidanion, ist das Phosphoratom.

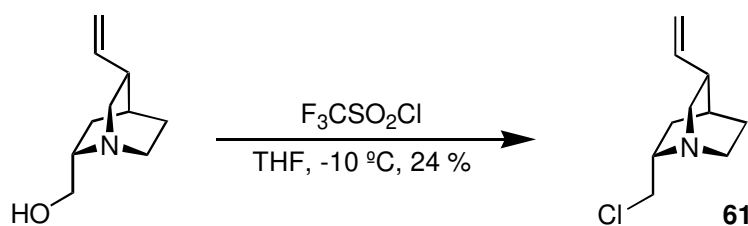


Schema 24

Das Diphenylphosphinanion ist zudem noch sterisch sehr anspruchsvoll. Trotzdem gelang die Bildung des Aminophosphins **59** in guter Ausbeute bei RT innerhalb einer Stunde (die Folgereaktion zum Phosphinoxid **60** wird in Kapitel 6 behandelt). Dieser Versuch macht deutlich, daß die Möglichkeit zur Rückbindung für die nukleophile Substitution am C9-Zentrum entscheidend sein kann. Ein späterer Versuch, das Mesylat durch EtO<sub>2</sub>(O)P<sup>-</sup> zu substituieren, scheiterte jedoch. Als Grund dafür wird das Fehlen der zwei Phenyl-

Substituenten angenommen, durch deren Mesomerie-Effekt die Elektrophilie des Phosphoratoms erhöht wird.

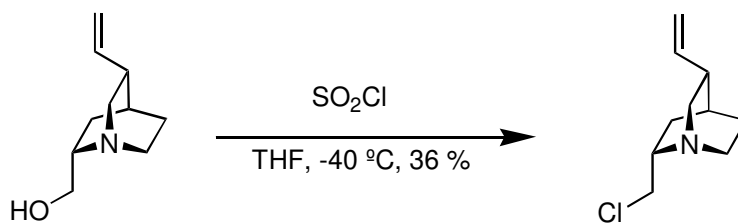
Zur Untersuchung des zweiten Parameters, dem Einfluß verschiedener nukleofuger Gruppen, sollten weitere gute Fluchtgruppen an C9 etabliert werden. Durch die Methode, die in Abschnitt 5.2 beschrieben wurde, konnten das QCI- und QCD-Mesylat sowie die Tosylate in sehr guten Ausbeuten dargestellt werden. Die in dieser Reihe stärkste Fluchtgruppe ist das Triflat. Bei der Triflatsynthese wurde ausschließlich das QCI-Chlorid **61** in einer Ausbeute von 24 % erhalten. Mit dem Triflat als Fluchtgruppe sind also nukleophile Substitutionen prinzipiell möglich. Die Triflatgruppe scheint das System allerdings so reaktiv zu machen, daß der größte Teil der eingesetzten Menge sich zersetzt. Die schlechte Ausbeute an QCI-Chlorid kann auch durch einen intermolekularen Angriff eines Chinuclidin-Stickstoffatoms an C9 (Bildung des quartären Ammoniumsalzes) verursacht worden sein. Die Bildung eines Bicyclo[3.2.2]-Systems als Nebenreaktion ist nach den Ergebnissen aus dem Abschnitt 5.7 ebenfalls denkbar. Aus diesen Gründen eignet sich die Triflat-Gruppe für dieses System nicht und ist daher auch nicht eingehender untersucht worden. Die Anwendung von Trifluormethylsulfonylanhydrid, um ein mitgebrachtes Nukleophil als Konkurrent für andere Nukleophile zu vermeiden, führte ebenfalls nicht zu den gewünschten Produkten.



Schema 25

Die Halogenide sind vielfach geeignete Fluchtgruppen in nukleophilen Substitutions-Reaktionen und somit ebenfalls sehr wichtige Syntheseintermediate. Für den Austausch einer Hydroxylgruppe durch ein Halogen existieren viele direkte und auch indirekte Methoden. Prelog hatte, wie bereits erwähnt, für seine Versuche Sulfonylchlorid in Chloroform unter Rückfluß verwendet, nachdem die Darstellung der Bromide nach verschiedenen Methoden mißlang. Die genaue Ausbeute hat er nicht angegeben. Bei dem Versuch, dieses auf QCI zu übertragen, konnte das entsprechende Chlorid in 22 % Ausbeute erhalten werden. Die bei der Reaktion entstehende Chlorwasserstoffsäure könnte das Chinuclidin-Stickstoffatom protoniert haben. Das resultierende Ammoniumsalz war dann evtl. durch Ausfällung der Reaktion entzogen; eine Erhöhung der eingesetzten Menge an Triethylamin änderte nichts an der unvollständigen Umsetzung. Die Ausbeute dieser Reaktion betrug 36 %. Die für dieses System sehr schnelle und milde Substitution an C9 könnte wie bei der Bildung des Mesylats durch die Nukleophilie des Stickstoffatoms erleichtert sein.<sup>74</sup>

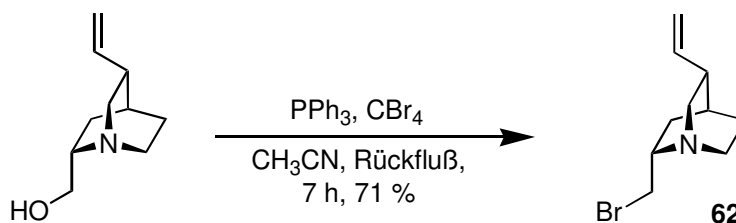
<sup>74</sup> Die Bildung einer entsprechenden „Übergangsverbindung“ (Abschnitt 5.2) würde das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom besetzen und damit den β-Effekt behindern.



Schema 26

Ein anderer Ansatz zur Darstellung der Halogenide war die Verwendung von Oxyphosphoniumsalzen. Dazu verwendet man dreiwertige Phosphorverbindungen und elektrophile Halogenierungsreagentien.<sup>75</sup> Bei der Darstellung des Aminophosphins **59** wurde eine Phosphorverbindung bereits erfolgreich eingesetzt. Die Oxophilie des Phosphoratoms sollte zu einer Schwächung der C9-O-Bindung und damit zu einer erleichterten Substitution führen. Als Halogenierungsmittel wurde zunächst Tetrabrommethan eingesetzt. Als polares Solvens wurde Acetonitril verwendet.<sup>76</sup>

Bei RT konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Nach 18-stündigem Erhitzen unter Rückfluß war der Aminoalkohol vollständig abreagiert. Problematisch allerdings war die Reinigung des erhaltenen Bromids **62** von gebildetem Triphenylphosphinoxid und von überschüssigem Triphenylphosphin. Die säulenchromatographische Trennung erbrachte QCI- und QCD-Bromid in einer Reinheit von max. 93 %. Die korrigierten Ausbeuten lagen dann bei 66-71 %.

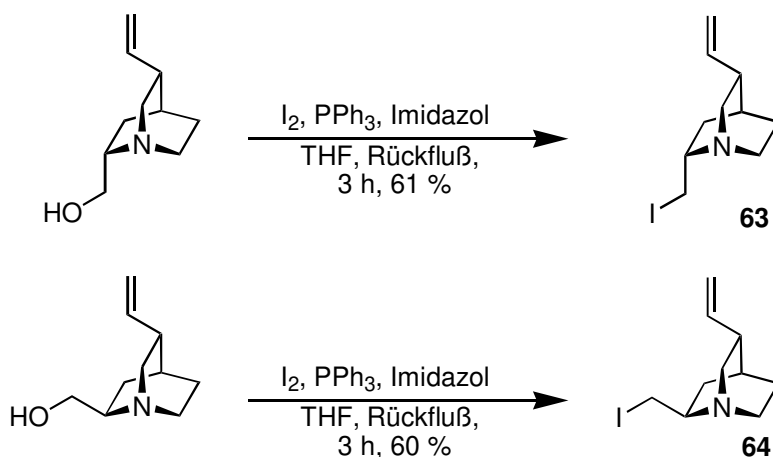


Schema 27

Die QCI- und QCD-Iodide **63** und **64** wurden entsprechend dargestellt. Als elektrophiles Halogenierungsmittel wurde hier das System Iod/Imidazol verwendet. Die erhaltenen Mengen an den korrespondierenden Iodiden entsprach nach einer Reaktionszeit von 3 h einer Ausbeute von 61 bzw. 60 %.

<sup>75</sup> Diese Reaktion ist unter dem Namen „Appel-Reaktion“ bekannt; *Organic Reactions*, J. Wiley, New York **1983**, 29, 3.

<sup>76</sup> Allgemein verläuft die Reaktion in polaren Lösungsmitteln  $10^4$  bis  $10^6$  mal schneller ab als in Tetrachlorkohlenstoff allein, siehe dazu: *Organics Reactions*, J. Wiley, New York **1983**, 29, 5.



Schema 28

#### 5.4 Einfluß des Gegenkations

Da die Verwendung von nicht vollständig reinen Substraten eine Auswertung von Folgereaktionen nur bedingt ermöglicht (siehe Kapitel 8), wurde nach weiteren Verfahren gesucht, die Halogenide auf besserem, effizienterem Weg zu erhalten. Außerdem führt die Appel-Reaktion ausschließlich zu Halogeniden. Das Ziel weiterer Untersuchungen waren vielseitiger anwendbare Methoden, um beispielsweise auch die C-C-Bindungsknüpfung zu ermöglichen.

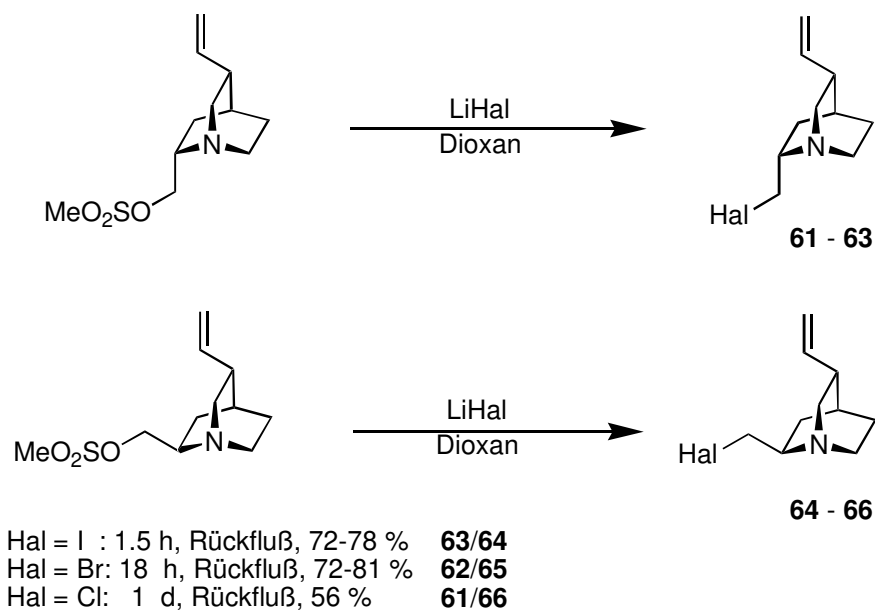
In der Kohlenhydratchemie wird häufig, infolge des  $\beta$ -Sauerstoff-Effektes und der oft fehlenden Toleranz des multifunktionellen Systems gegenüber einigen Reagentien, ein indirekter Weg zu den gewünschten Halogeniden eingeschlagen. Justice und Malpass<sup>77</sup> verwendeten bei der Synthese von 7,8-Epoxyhomotropenen das entsprechende Tosylat als reaktive Zwischenverbindung. Die Behandlung mit LiCl in DMSO bei RT erbrachte das gewünschte Chlorid in hoher Ausbeute.<sup>78</sup> Diese Bedingungen wurden mit einer Änderung auf QCI und QCD übertragen: Die besondere Reaktivität der Lithiumverbindung kann im ausgeprägten harten Charakter des Kations liegen. Daher sollte ein Lösungsmittel verwendet werden, welches das Kation möglichst schwach solvatisiert und vom Anion trennt (ssip: solvent separated ion pair). Hogen-Esch und Smid<sup>79</sup> haben in ihren Arbeiten herausgefunden, daß sich bei Lithium für solche Zwecke Dioxan am besten eignet. Als Halogenierungsreagens diente LiBr. Auf diese Weise konnten die Bromide **62** und **65** als einzige Produkte in einer Ausbeute von jeweils 72-81 % isoliert werden. Zur Darstellung der Iodide auf gleichem Weg reichte die Reaktionszeit von 1.5 h. Die Ausbeute betrug hier 72-78 %. Die Chloride ließen sich mit der selben Methode in 56 %iger Ausbeute erhalten (Reaktionszeit: 1 d). Damit war

<sup>77</sup> Justice, D. E.; Malpass, J. R., *Tetrahedron* **1996**, 52, 11947, 11962.

<sup>78</sup> Die besonders gute Löslichkeit und die Eigenschaft des Lithiumkations als schwache Lewis-Säure werden für die Effektivität dieser Chloridquelle angesehen. Nicht-solvatisierte Li-Kationen haben einen stärker ausgeprägte Lewis-Säure-Eigenschaft; Collington, E. W.; Meyers, A. I., *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3044; Seebach, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624.

<sup>79</sup> Hogen-Esch, T. E.; Smid, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88 (2), 307.

ein überaus effizientes Verfahren gefunden worden, die Aminoalkohole QCI und QCD über ihre Mesylate in die entsprechenden Iodide, Bromide und Chloride zu überführen.<sup>80</sup>



Schema 29

Tatsächlich nimmt das Lithiumion bei der Aktivierung des Mesylats eine entscheidende Rolle ein, da entsprechende Versuche mit den Natrium- und Kaliumsalzen fehlschlagen. In diesem Zusammenhang muß die Konformation des Systems näher erläutert werden:

Das 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-System ist ein sehr gespanntes, rigides System. Eine Umkehr wie beim einem einfachen Sechsring von der Sessel- in die Boots-konformation oder umgekehrt ist nicht möglich. Alle Substituenten an diesem System sind konformationsstabil, und das freie Elektronenpaar des Brückenkopf-Stickstoffatoms zeigt frei aus dem Käfig hinaus. In Kapitel 4 wurde die dadurch resultierende außergewöhnliche Basizität und auch Nukleophilie bereits angesprochen.

Das Stickstoffatom bewirkt durch sein freies Elektronenpaar eine Desaktivierung des  $\beta$ -ständigen elektrophilen Zentrums gegenüber nukleophilen Substitutionen.<sup>81</sup>

<sup>80</sup> H. Franz gelang nach dieser Methode auch die Darstellung der entsprechenden Fluoride; *Diplomarbeit 1999*, Universität Hannover.

<sup>81</sup> Oft ist ein Rückseitenangriff, der zur Inversion führt, dadurch nicht möglich. In manchen Synthesen kann auch aus diesem Effekt ein Nutzen, nämlich eine Möglichkeit zur Chemodifferenzierung zweier elektrophiler Kohlenstoff-Zentren, gezogen werden.

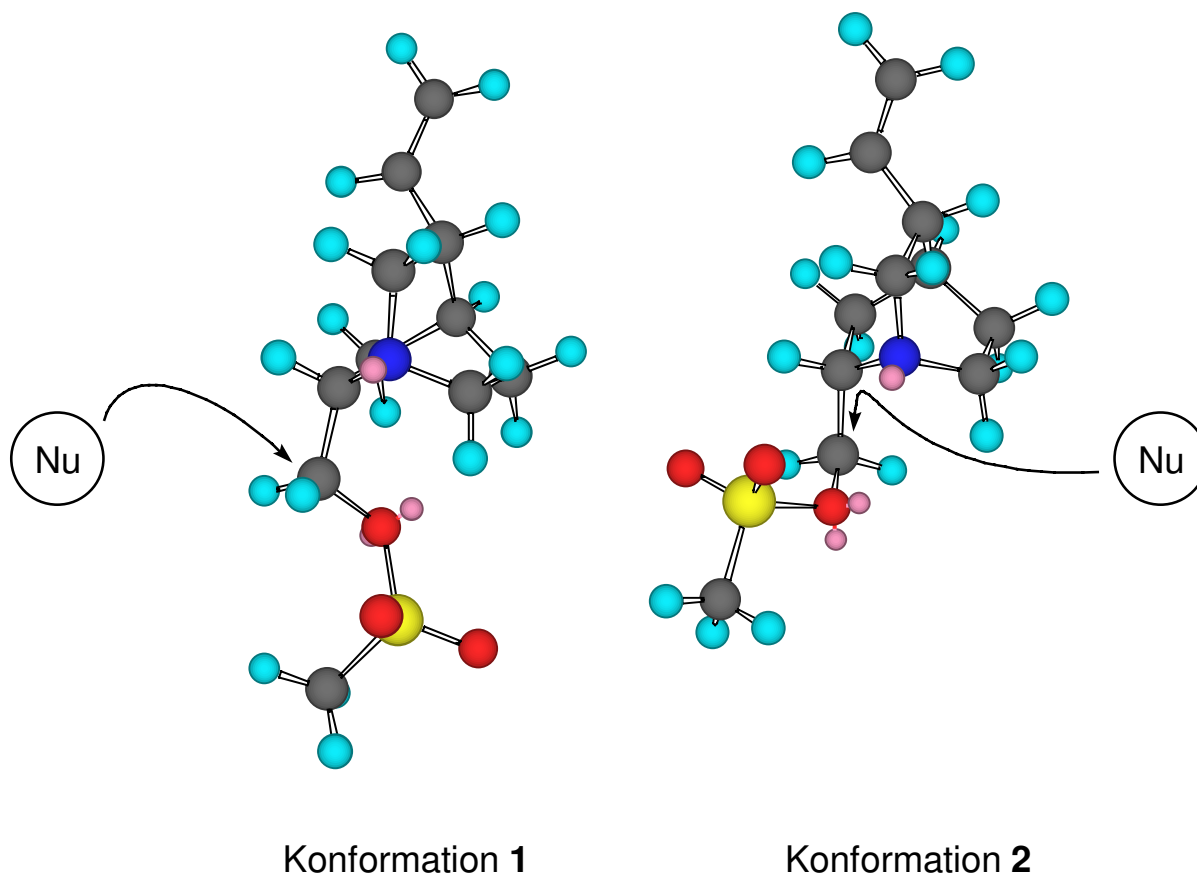


Abbildung 14

In der obigen Grafik sind zwei mögliche Konformationen der Substituenten der C9-O-Bindung aufgezeigt. Eine nukleophile Substitution an C9 ist bei der „Konformation 1“ erleichtert. Bei der „Konformation 2“ hingegen ist eine  $S_N2$ -Reaktion erschwert. Nach *Molecular Modelling* Berechnungen<sup>82</sup> ist die „Konformation 2“ gegenüber der anderen um 4 kcal/mol begünstigt. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich in der Repulsion der freien Elektronenpaare des Sauerstoff- und des Stickstoffatoms in „Konformation 1“. Im anderen Fall erkennt man die günstige antiperiplanare Anordnung der C2-C3- und der C9-O-Bindung.<sup>83</sup> In dieser Konformation ist eine Stabilisierung sowohl durch eine *through bond*  $\sigma$ - $\sigma^*$ - (C2-C3-Bdg.) als auch durch eine  $n$ - $\sigma^*$ -Wechselwirkung (freies Elektronenpaar des Stickstoffatoms) möglich. Diese Art der Stabilisierung führt an C9 zu einer erleichterten 1,2-Alkyl-Umlagerung (Abschnitt 5.7) und einer Hemmung der  $S_N2$ -Reaktion.

Nähert sich ein Nukleophil (hier in den meisten Fällen ein Anion), so kommt es bei einem „Rückseitenangriff“ in einen Bereich sehr hoher Elektronendichte. Durch Repulsion gleichartiger Ladungen ist die „Einflugschneise“ für das Nukleophil gesperrt. Das Chinuclidin-Stickstoffatom scheint die Anbindungsstelle des Nukleophils am elektrophilen Zentrum zu besetzen. Außerdem ist eine Annäherung durch das große, rigide Chinuclidingerüst sterisch beeinträchtigt. Eine  $S_N2$ -Reaktion ist somit erheblich erschwert.

<sup>82</sup> CS Chem 3D Pro® 4.0, CS MOPAC 4.0 (Standardeinstellungen).

<sup>83</sup> Die o. a. Berechnungen werden sowohl durch die Röntgenstrukturanalyse als auch durch die Konformationsanalyse mittels NOESY-NMR-Experimenten bestätigt, siehe Experimenteller Teil.



Dadurch kann man sich sowohl die Mißerfolge Prelogs als auch die Schwierigkeiten in Abschnitt 5.3 der vorliegenden Arbeit mit den Halogeniden und Pseudohalogeniden erklären.

Bei den *Cinchona*-Alkaloiden findet man eine ganz ähnliche Situation. Etabliert man eine Fluchtgruppe an C9 mit natürlicher Konfiguration (9*S*), so kann die Substitution in guten Ausbeuten durchgeführt werden. Bei der Verwendung der unnatürlichen Konfiguration (9*R*) wird die nukleophile Substitution durch den β-Stickstoffeffekt erheblich erschwert. Unter Standardbedingungen laufen Substitutionsreaktionen mit geringeren Ausbeuten ab.<sup>84</sup> Der Grund dafür könnte eine ähnliche Ausrichtung des freien Elektronenpaares und der Fluchtgruppe sein. Die C2-C3-Bindung kann bei der 9*R*-Konfiguration wie bei QCI und QCD ebenfalls antiperiplanar stehen, was wie oben erwähnt diese Konformation vermutlich zusätzlich stabilisiert.

*Cinchona*-Alkaloidderivate mit einer stark bevorzugten Konformation sind bereits von Wynberg<sup>85</sup> bekannt. Carrolls<sup>86</sup> Konformationsanalyse von Chinidin zeigt vier bevorzugte Rotamere auf, von denen die sogenannte *anti/open*-Konformation die für die Katalyse günstigste räumliche Anordnung besitzt.<sup>87</sup> *Cinchona*-Alkaloidderivate mit einer anderen bevorzugten Konformation stellen weitaus weniger effektive Liganden dar, obwohl eine mögliche, günstige Chelatisierung die Konformation leicht ändern müßte, so daß sich das „richtige Rotamer“ einstellen könnte. Dieses kann als Indiz dafür gewertet werden, daß eine Veränderung der Konformation im Mesylat **53** gemäß Curtin-Hammett-Regel nicht unbedingt eintreten muß, was die Reaktionsträgheit weiterhin erklärt.

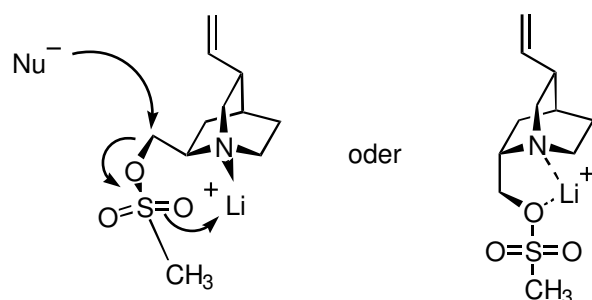
Bei der erfolgreichen Substitution der Mesylate durch Lithiumhalogenide wird das Lithiumion vermutlich durch das Brückenkopf-Stickstoffatom und einem Sulfon-Sauerstoffatom chelatartig umfaßt. Dieses hat zwei Effekte zur Folge, die die nukleophile Substitution an C9 erleichtern. Einerseits wird durch die hohe Elektrophilie Elektronendichte aus der Mesylat-Gruppe abgezogen und damit die C9-O-Bindung geschwächt, andererseits wird durch die koordinative Bindung zum Lithium-Kation der π-Donoreffekt des Stickstoffatoms verringert (Abbildung 15). Eventuell wird auch die Konformation des Substrats grundlegend geändert; und zwar in Richtung auf Konformation **1**. Begünstigend für diese Reaktion ist auch der Einsatz von Dioxan als Lösungsmittel, durch das die Ladungsträger voneinander getrennt sind, so daß das Nukleophil „nackt“ vorliegt.

<sup>84</sup> Bei den Untersuchungen dazu wurden auch Versuche unternommen, das freie Elektronenpaar durch Protonen und Bildung des N-Oxids zu besetzen und damit den β-Effekt zu unterdrücken. Das Ergebnis war jeweils die Zersetzung des Eduktes; Braje, W. M., *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover **1999**.

<sup>85</sup> Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6121.

<sup>86</sup> Carroll, F. I.; Abraham, P.; Gaetano, K.; Mascarella, S.W.; Wohl, R. A.; Lind, J.; Petzoldt, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1991**, 3017.

<sup>87</sup> Bürgi, T.; Baiker, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12920.



**Abbildung 15:** Der aktivierende Effekt des Lithium-Kations für die S<sub>N</sub>2-Reaktion

Nach den Erfolgen mit den Lithiumhalogeniden stellte sich die Frage, ob auch das Cyanid über die gleiche Methode eingeführt werden könnte. Entsprechende Versuche zeigten allerdings nicht die erwünschten Ergebnisse.<sup>88</sup> Bei der Verwendung von selbst hergestellten Lithiumcyanid aus Lithiumhydrid und Acetoncyanhydrin konnte kein Produkt isoliert werden. Zu diesem Zeitpunkt sprachen die erhaltenen Ergebnisse dafür, daß die C-C-Bindungsknüpfung (Homologisierung) nicht durch eine Cyanierung herbeigeführt werden könnte.

Im weiteren Verlauf wurden die Halogenide und das Mesylat als Fluchtgruppe für die Substitution durch Carbanionen getestet. Andere C1-Bausteine zur Homologisierung an C9 sind die Arylsulfonylmethyl-Verbindungen, die sich durch ihre vielseitige Chemie auszeichnen, wodurch weitere Transformationen an diesem Zentrum ermöglicht werden. In Hinsicht auf die Homologisierung des Aminoalkohols QCI bzw. QCD an C9, empfiehlt sich beispielsweise TosMIC (*p*-Tosyl-methyl-isocyanid) als Prä nukleophil, welches nach der Alkylierung mittels Hydrolyse zum „verlängerten“ Aldehyd umgesetzt werden könnte.

In Tabelle 5.4.1 sind die Prä nukleophile und die untersuchten Reaktionsbedingungen aufgelistet. Direkt vor der Reaktion wurden die Prenukleophile mit *n*-BuLi zur Aktivierung der Sulfonate deprotoniert.

Sowohl unter Verwendung der Mesylat-/Tosylatgruppe als auch bei Einsatz der Halogenide (hier: Iodide und Bromide) als nukleofuge Gruppe konnte die gewünschten Produkte nicht erhalten werden. Bei dem Versuch, das Mesylat durch TosMIC zu substituieren, wurde die Bildung eines komplexen Produktgemisches beobachtet, aus dem die gewünschte Verbindung nicht isoliert werden konnte. Bei den anderen Versuchen b-d war selbst nach Erhitzen unter Rückfluß (THF) für 1-2 d kein Umsatz zu erkennen.

<sup>88</sup> LiCN war als Feststoff nicht kommerziell erhältlich. Die Reaktionen wurden mit einer 0.5 M LiCN-Lösung in DMF durchgeführt.

Tab. 5.4.1

	Prenukleophil	Fluchtgruppe	Ergebnis
a	TolO <sub>2</sub> S-NC	<sup>-</sup> OMs / <sup>-</sup> OTs / I <sup>-</sup>	- <sup>a</sup>
b	PhO <sub>2</sub> S-CN	<sup>-</sup> OMs / Br <sup>-</sup>	unerwünschtes Produkt <sup>b</sup>
c	PhO <sub>2</sub> S-SO <sub>2</sub> Ph	<sup>-</sup> OMs / Br <sup>-</sup> / I <sup>-</sup>	- <sup>a</sup>
d	Ph-C≡H	<sup>-</sup> OMs / <sup>-</sup> OTs / Br <sup>-</sup>	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> kein Umsatz; <sup>b</sup> konnte nicht identifiziert werden

### 5.5 S<sub>N</sub>2 an C9 durch die Mitsunobu-Reaktion

Da auch bei den Versuchen im Abschnitt 5.4 der Einsatz verschiedenster Fluchtgruppen nicht erfolgreich war, wurde eine Idee, initiiert durch Beobachtungen früherer Reaktionen, wieder aufgegriffen, die für eine universelle Transformation der C9-Hydroxgruppe die Voraussetzungen schaffen könnte:

Bei der Umsetzung von QCI und QCD zu den Halogeniden in einer Appel-Reaktion (über Oxyphosphoniumsalze) wurde Triphenylphosphin erfolgreich als C9-aktivierendes Auxiliar verwendet (s.o.). Offensichtlich war die ausgeprägte Oxophilie des Phosphoratoms dabei essentiell. Diese Eigenschaft des Phosphors sollte auch bei Substitutionen durch andere Nukleophile ausgenutzt werden. Als Fluchtgruppe sollte also letztlich Triphenylphosphinoxid dienen.

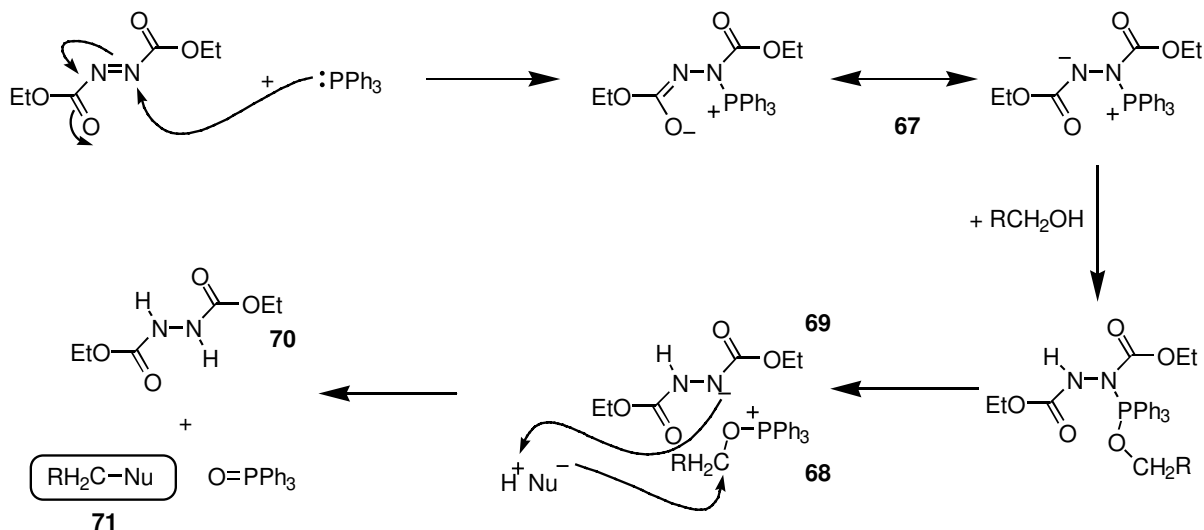
Die Mitsunobu-Reaktion<sup>89</sup> ist in der Organischen Synthese vor allem deshalb so wertvoll, weil sekundäre Alkohole einfach und effizient vollständig invertiert werden können. Somit kann z. B. bei Totalsynthesen nach „falsch“ eingestellter Stereochemie (z. B. in Substratkontrollierten asymmetrischen Reaktionen) die „richtige“ Konfiguration durch einen einzigen Eingriff etabliert werden. Die Mitsunobu-Reaktion ist aber nicht nur bei sekundären, chiralen Alkoholen von Bedeutung. Durch diese Methode können auch primäre Hydroxygruppen durch verschiedenste Nukleophile substituiert werden.<sup>90</sup>

Für diese Reaktion wird ein sehr elektrophiles Phosphoratom benötigt, das durch das Alkoholat angegriffen werden kann. Dazu setzt man dem Triphenylphosphin ein Azodicarboxylat zu. Dabei bildet sich das Betain **67**. Diese Spezies wird nun von dem Alkohol protoniert, das Alkoholat greift das Phosphoratom an und bildet dadurch das Alkoxyphosphoniumsalz **68**. Durch Zugabe der protonierten Form des Nukleophils wird das Stickstoffanion **69** zum Hydrazinderivat **70** protoniert. Das nun freie Nukleophil greift das positiv polarisierte Kohlenstoffatom unter Bildung des gewünschten Produktes **71** an und

<sup>89</sup> Mitsunobu, O., *Synthesis*, **1981**, 1, 1.

<sup>90</sup> Siehe Übersichtsartikel dazu: Hughes, D. L. in *Organics Reactions*, J. Wiley, New York **1992**, 42, 335.

substituiert dabei das sich bildende Triphenylphosphinoxid in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion unter Inversion der Konfiguration. Die für den Reaktionsverlauf notwendige Protonierung des Stickstoffanions beschränkt die Mitsunobu-Reaktion auf Nukleophile, deren protonierte Form einen  $pK_a \leq 13$  besitzen. Neuere Methoden konnten die Ausbeuten bei weniger sauren Prenukleophilen ( $pK_a$  11.5 - 13) durch eine Veränderung der Azoverbindung verbessern.<sup>91</sup>



**Schema 30:** Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

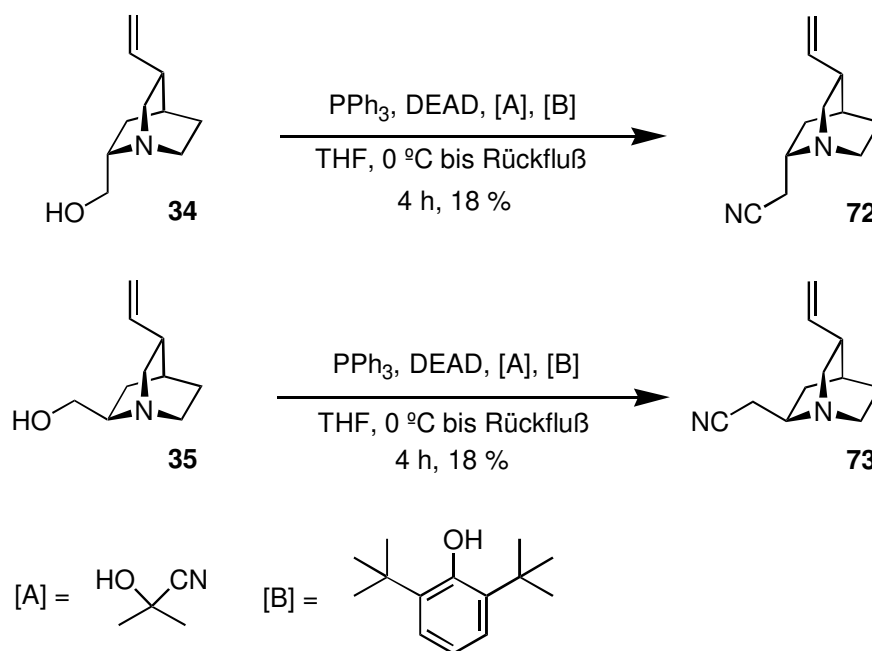
Wilk<sup>92</sup> hatte über die Mitsunobu-Reaktion an einem sekundären Alkohol eine Cyanogruppe unter Verwendung von Diethylazocarboxylat und Acetoncyanhydrin einführen können. Diese acide Verbindung kann man als HCN-Äquivalent ansehen, da das Cyanhydrin bei seinem relativ schnellen Zerfall zu Aceton HCN wieder freigibt. Im Gegensatz zur Cyanwasserstoffsäure ist Acetoncyanhydrin nicht leicht flüchtig.

Nach der Vorschrift von Szántasy *et al.*<sup>93</sup> wurden die Nitrile **72** und **73** erhalten. Die Ausbeute war mit 12 % für QCI **34** und 14 % für QCD **35** sehr gering. Da die Säurestärke des Acetoncyanhydrins zwar ausreichend aber nicht sehr ausgeprägt ist, wurde 2,6-Bis-*t*-butylphenol als sterisch gehinderte Säure eingesetzt. Diese sollte zum einen dafür sorgen, daß der Prozeß der Protonierung des Stickstoffanions, der in der Literatur als wichtig beschrieben wird, vollständig abläuft, zum anderen würde bei überstöchiometrischen Einsatz der zusätzlichen Säure das Chinuclidin-Stickstoffatom protoniert sein, was den  $\beta$ -Stickstoff-Effekt behindern sollte.

<sup>91</sup> Verwendung des ADDP-TBP-Systems: Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Ito, S., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1639-1642.

<sup>92</sup> Wilk, B. K., *Synth. Commun.*, **1983**, 23 (17), 2481-2484.

<sup>93</sup> Modifikation der Wilk-Methode: Aesa, M. C.; Baán, G.; Novák, L.; Szántasy, C., *Synth. Commun.* **1995**, 25 (10), 1545-1550.



Schema 31

Die erhaltenen Ausbeuten waren mit jeweils 18 % für die Nitrile jedoch nur unbedeutend besser. Wiederholungen des Versuches mit Variationen von Äquivalentmengen aller Komponenten, Konzentrationen und Reaktionstemperaturen führten zu keiner Erhöhung der Ausbeute.

Daraufhin wurde die Mitsunobu-Reaktion auf eine Verwendungsmöglichkeit zur Einführung anderer Nukleophile untersucht. Die Sulfone TosMIC und Bisphenylsulfonylmethan, die bereits nach Deprotonierung mit BuLi bei den Homologisierungsversuchen erfolglos eingesetzt wurden (siehe weiter oben im Text), haben einen  $\text{pK}_a$ -Wert von 12.0 bzw. 12.2.<sup>94</sup> Damit eignen sich diese Reagentien im Prinzip auch für die Mitsunobu-Reaktion. Für die Verwendung von Sulfonen in der Mitsunobu-Reaktion gibt es meines Wissens nach bisher keine Literatur (die Vorteile der Sulfongruppe werden in den Kapitel 6 und 9 angesprochen).<sup>95</sup>

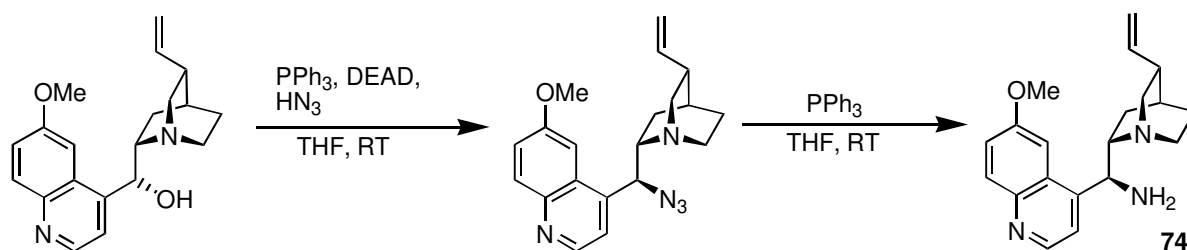
Alle Versuche in diese Richtung müssen jedoch als erfolglos beschrieben werden. Das Edukt ging in keinem Fall eine chemische Umsetzung ein und konnte annähernd quantitativ reisoliert werden. Bei diesen Versuchen wurde vor allem die Reaktionstemperatur aber auch die Einsatzmenge des Sulfons variiert.

Ein Grund für die negativen Ergebnisse könnte der sterische Anspruch der Sulfone bzw. der Chinuclidin-Einheit sein. Außerdem liegen die  $\text{pK}_a$ -Werte der Sulfone in einem Bereich, in dem die Mitsunobu-Reaktion auch an leicht transformierbaren Systemen laut Literatur nur mäßige Ausbeuten erbringt.

Durch weitere Versuche sollte gezeigt werden, welche wichtigen Substituenten noch durch eine Mitsunobu-Reaktion an C9 eingeführt werden können.

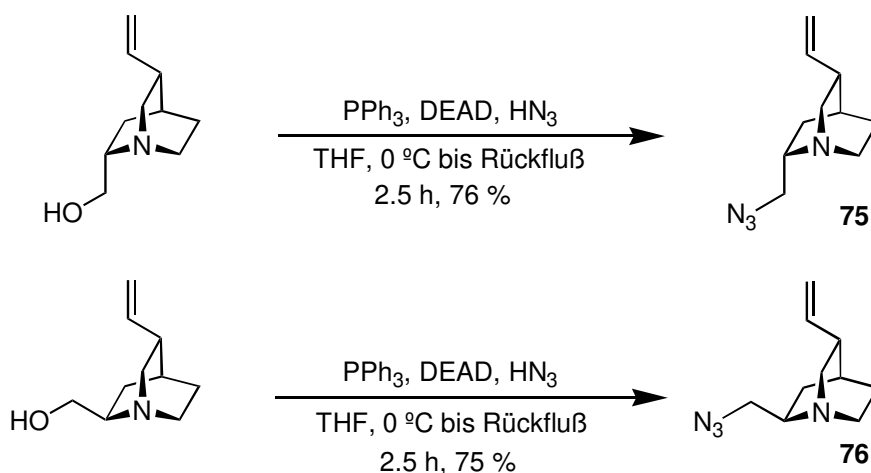
<sup>94</sup> Bordwell, F. G.; van der Puy, M.; Vanier, N. R., *J. Org. Chem.* **1976**, 1183, 1185.

Brunner<sup>96</sup> gelang es, Chinin durch die Mitsunobu-Reaktion und anschließende Staudinger-Reduktion in das entsprechende *epi*-Diamin **74** zu überführen. Als Azid-Quelle verwendete er frisch zubereitete Stickstoffwasserstoffsäure.



Schema 32

Nach dieser bestehenden Vorschrift konnten sowohl das QCI- als auch das QCD-Azid **75** und **76** erhalten werden. Die Ausbeuten betrugen bei QCI 76 % und bei QCD 75 %. Anders als bei Chinin verlief die Reaktion bei RT (18 h) nicht. Eine Produktbildung war erst beim Erhitzen der Reaktionsmischung unter Rückfluß zu beobachten.<sup>97</sup>



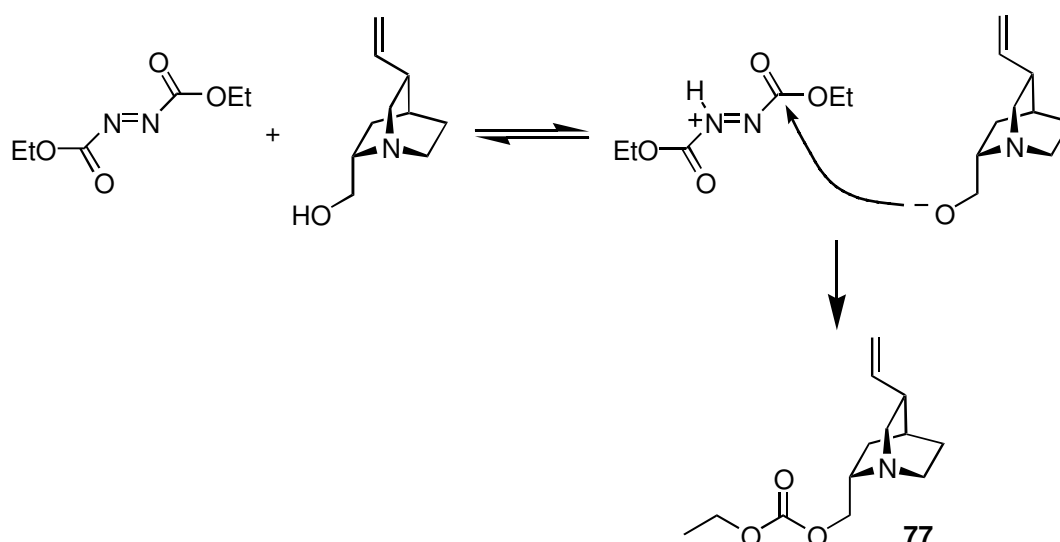
Schema 33

Dabei entstand jedesmal ein sehr unpolares Nebenprodukt (10-16 %). Der Aminoalkohol hatte offensichtlich unter Bildung des gemischten Carbonats **77** das Diethylazodicarboxylat angegriffen. Diese Nebenreaktion konnte nicht unterbunden werden. Verantwortlich wird dafür vermutlich die relativ hohe notwendige Reaktionstemperatur sein, die Nebenreaktionen begünstigt.

<sup>95</sup> Sekundäre Alkohole könnten dadurch in einer Mitsunobu-Reaktion stereoselektiv alkyliert werden.

<sup>96</sup> Brunner, H.; Bügler, J.; Nuber, B., *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 1699.

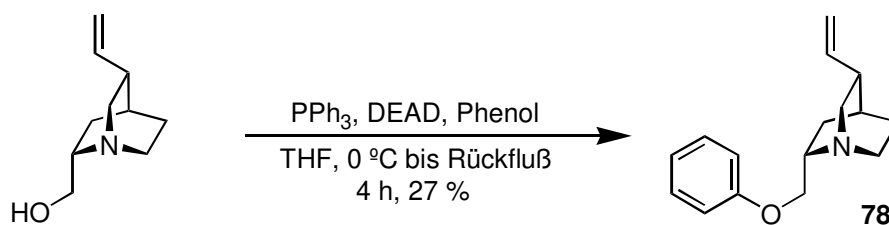
<sup>97</sup> Reaktionstemperaturen von 70-100 °C sind normalerweise ausschließlich bei stark gehinderten sekundären Alkoholen (wie bei Kohlenhydraten zu finden) notwendig; Smith, A. B.; Hale, K. J.; Rivero, R. A., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5813.



Schema 34

Durch die in der vorliegenden Arbeit entwickelten Methoden konnten bereits Schwefel, Phosphor und Stickstoff in den Molekülverband eingeführt werden. Im weiteren Verlauf der Arbeit sollte die Substitution durch ein Sauerstoff-Nukleophil untersucht werden, wodurch  $\beta$ -Aminoether zu erhalten sind, die für die asymmetrische Katalyse interessant sind.

Die nukleophile Substitution eines Halogenids oder Mesylats mit Phenolderivaten zu  $\beta$ -Aminoarylethern wird in der Literatur als problematisch und wenig effizient beschrieben.<sup>68</sup> Aufgrund der guten Ergebnisse mit der Mitsunobu-Reaktion wurde ein acider Alkohol, Phenol, unter Mitsunobu-Bedingungen mit QCI zur Reaktion gebracht. Der QCI-Phenylether **78** konnte dadurch in 27 % Ausbeute dargestellt werden. Gemäß Schema 34 bildete sich auch bei dieser Reaktion das gemischte Carbonat **77** (18 %). Die o. a. Ausbeute erscheint nur moderat. Sauerstoff-Nukleophile sind im allgemeinen nicht sehr reaktiv, so daß die Ausbeute an diesem System (mit stark ausgeprägtem deaktivierenden  $\beta$ -Stickstoff-Effekt) als recht gut angesehen werden muß, zumal in der Vergangenheit keine S<sub>N</sub>2-Reaktionen an einem solchen System durchgeführt werden konnten (zur Synthese von weiteren Chinuclidinarylethern siehe Kapitel 8).



Schema 35

### Fazit:

Zahlreiche Versuche, unter Standardbedingungen eine nukleophile Substitution an C9 herbeizuführen, bestätigen Prelog in der Annahme, daß derartige Systeme durch einen dem  $\beta$ -Sauerstoff-analogen Effekt für S<sub>N</sub>2-Reaktionen desaktiviert sind.

Das Mesylat hat sich in vielen Reaktionen als die beste Fluchtgruppe herausgestellt. Trotzdem müssen fast alle Substitutionsreaktionen bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden. Nur Schwefel (in Form von Thiophenolaten, siehe dazu auch Kapitel 10) und Arylphosphine lassen sich ohne weitere Aktivierung mit den Mesylaten zur Reaktion bringen. Die Halogenide (Iodid, Bromid, Chlorid) lassen sich in guten Ausbeuten unter Verwendung der entsprechenden Lithiumsalze einführen. Als weitere gute Aktivierung für dieses System haben sich die Mitsunobu-Bedingungen erwiesen, die nach vielen erfolglosen Versuchen erstmals eine C-C-Bindungsknüpfung an C9 (Cyanierung), zunächst in nur mäßigen Ausbeuten, zuließen. Auch die Einführung eines zweiten Stickstoffatoms und die Bildung eines  $\beta$ -Aminoethers konnten dadurch erreicht werden.

### **5.6 Weitere Untersuchungen zur Cyanierung**

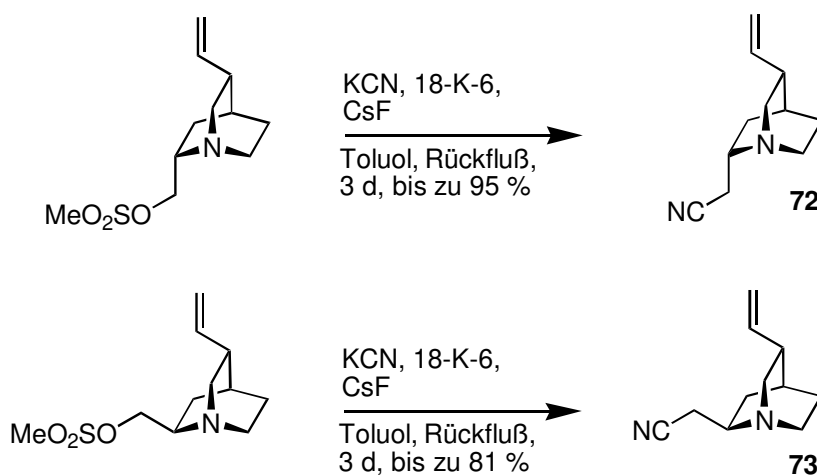
Nach vielen untersuchten Standardmethoden hat sich die Mitsunobu-Reaktion als bisher einzige Methode herausgestellt, die Cyanierung an C9 durchzuführen. Die maximal erreichten Ausbeuten von 18 % für die Nitrile **72** und **73** sind allerdings für die Bildung einer so wichtigen Ausgangsverbindung für vielfältige Transformationen absolut unzureichend. Aus diesem Grund blieb die Cyanierung ein wichtiges Untersuchungsobjekt.

Nachdem auch Versuche mit Phasentransferkatalysatoren keine gewünschten Produkte ergeben hatten (siehe Tabelle 5.3.1), sollten andere Möglichkeiten zur Aktivierung des Nukleophils untersucht werden. Otera<sup>98</sup> hatte in seinen Arbeiten zur Cyanierung TMSCN und CsF in überstöchiometrischen Mengen eingesetzt. Hierbei wird durch Fluorierung des Silans das Cyanid-Anion freigesetzt, so daß es vom Kation getrennt und damit „nackt“ vorliegt. Das zweite mögliche Gegenkation, das Cäsiumkation, liegt durch das Lösungsmittel DMF vermutlich stark solvatisiert vor. Das so aktivierte Cyanidanion substituiert in guten Ausbeuten das Mesylat, welches in diesen Arbeiten als bevorzugte Fluchtgruppe benutzt wurde. Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf das QCI-Mesylat erbrachte das gewünschte Nitril **72** nach einer Reaktionszeit von 2 d in einer Ausbeute von 21 %. 67 % nicht umgesetztes Mesylat konnten reisoliert werden, nachdem nach einem Tag Reaktionslaufzeit weitere 2 eq CsF und TMSCN zur Reaktionsmischung hinzugegeben worden waren, um den Umsatz der Reaktion zu erhöhen. Dieses stellt eine gewisse Verbesserung gegenüber den Ausbeuten aus der Mitsunobu-Reaktion dar, da bei der neuen Methode nicht umgesetztes Startmaterial wieder zurückgewonnen wird, so daß eine umsatzbereinigte Ausbeute (borsm: based on recovered starting material) von 64 % angegeben werden kann.

<sup>98</sup> Otera, J.; Nakazawa, K.; Sekoguchi, K.; Orita, A., *Tetrahedron* **1997**, 53, 13633-13640.







Schema 37

Nachdem mit dieser Methode ein sehr effizientes, einfaches und auch kostengünstiges Verfahren (CsF kann nach Otera nach dem Abfiltrieren und Ausheizen wiederverwendet werden) zur C-C-Bindungsknüpfung gefunden war, sollte durch gezielte Veränderungen an den Reaktionsbedingungen (siehe Tabelle 5.6.1) geklärt werden, welche Parameter für den Erfolg dieser Reaktion verantwortlich sind und eventuell durch welche Phänomene sie Einfluß auf die Reaktivität des QCI-/QCD-Systems haben.<sup>102</sup>

Tab. 5.6.1

Reagentien	CsF	KCN	18-K-6	Toluol	Ergebnis
a	X	X	X	X	54-95 %
b	-	X	X	X	- <sup>a</sup>
c	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	X	X	X	- <sup>a</sup>
d	X	X	-	X	- <sup>a</sup>
e	X	X	X	DMF	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> kein Umsatz nach 6 d

Im Gegensatz zu CsF katalysiert Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> die Cyanierung nicht.<sup>103</sup> Dieses Ergebnis könnte auf den ersten Blick die Theorie von einer notwendigen, der Cyanierung vorgeschalteten Fluorierung unterstützen. Otera hatte, wie oben bereits erwähnt, diese durch entsprechende Versuche ausschließen können. Der Unterschied in der Reaktivität mußte also von anderen Eigenschaften der beiden Cäsiumverbindungen herrühren. Nach Pearson ist die Bildung einer solchen Verbindung mit einem erhöhten Energieaufwand verbunden. Eine solche Substanz müßte bei Zusatz von Lösungsmittel sehr leicht getrennte Ionenpaare ergeben. Das ist bei

<sup>102</sup> Für a: Die Reaktionszeit betrug im Durchschnitt 3 d; für b-e: Die Reaktionsmischungen wurden für jeweils 6 d unter Rückfluß erhitzt.

<sup>103</sup> a) Otera beschrieb die Verwendung von Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anstelle von CsF als in den meisten Fällen ebenso effizient was die chemische Ausbeute angeht; b) bei der Verwendung eines Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Bodensatzes sinken bei sekundären Mesylaten die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse, siehe Fußnote 98.

Cäsiumcarbonat in einem weitaus geringeren Maß der Fall. Das „nackte“ Cäsiumkation könnte jetzt, wie Mukaiyama vermutet, das Methansulfonat abfangen und damit eine nukleophile Substitution erleichtern. Otera fand außerdem, daß die Substitution an einem sekundären Zentrum nicht vollständig unter Inversion verläuft, wenn man nur gesättigte CsF-DMF-Lösung benutzt. Eine 100 %ige Inversion beobachtete er bei Verwendung einer Reaktionsmischung mit einem erheblichen Bodensatz an CsF. Diese Tatsache sieht Otera als Beweis für eine an der Oberfläche des festen Cäsiumfluorids ablaufende Reaktion. Der genaue mechanistische Einfluß bleibt dennoch unklar. Der Vergleich mit Cäsiumcarbonat in den Versuchen der vorliegenden Arbeit läßt vermuten, daß die besondere „elektronische Situation“ des CsF auch in diesem Fall einen guten Erklärungsansatz gibt.<sup>103b</sup> Für die katalytische Wirkung bei der Cyanierung könnte die durch die besonderen Eigenschaften des Cäsiumfluorids resultierende Mikrostruktur verantwortlich sein. Bei dem in der Natriumchloridstruktur kristallisierenden Cäsiumfluorid liegt der bei Salzen seltene Fall vor, daß der Ionenradius des Kations größer ist als der des Anions. Das Verhältnis der Ionenradien<sup>104</sup> beträgt  $r_{\text{Fluorid}}/r_{\text{Cäsiumkation}} = 0,8$ . Auf der Oberfläche eines Cäsiumfluoridkristalliten stehen die Cäsiumkationen deshalb aus der Oberflächenebene hervor. Zwischen diesen Orten positiver Ladung und den elektronegativen Sauerstoffatomen des Mesylates kann sich deshalb eine attraktive Wechselwirkung einstellen. Dadurch werden zwei Effekte erreicht: Zum einen ist durch den Elektronenzug die Substitution der Abgangsgruppe Mesylat aktiviert und zum anderen wird durch die Anlagerung an die Oberfläche eine nahezu 100%ige Inversion induziert.

Die Verwendung von CsF in DMF führte ebenfalls zu keinem Umsatz des Mesylates. Während Otera von einem nicht weiter definierten „Reaktionsfeld“ spricht, welches durch das CsF und DMF aufgebaut wird, muß in diesem Fall davon ausgegangen werden, daß eine Solvatisierung der Cäsiumkationen den Ablauf der Reaktion behindert. Sowohl die freien, in Lösung befindlichen Cäsiumkationen als auch die Cs-Kationen in den Kristalliten, die sich im Bodensatz befinden, gehen eine Wechselwirkung mit DMF ein. Die Tatsache, daß die freien Koordinationstellen des Cäsiumkations besetzt werden, verhindert das Einsetzen der Cyanierung.

Der Phasentransferkatalysator 18-K-6 stellte sich für die untersuchte Reaktion ebenfalls als essentiell heraus. Bei Abwesenheit des Kronenethers wurde die Bildung des gewünschten Produktes nicht beobachtet. Eine Solvatisierung der Kaliumionen und damit das Vorliegen von „nackten“ Cyanidionen ist offensichtlich für die Substitution notwendig.

In Hinsicht auf die in Abschnitt 5.3 durchgeführten Versuche, die nur negative Ergebnisse ergaben, kann festgestellt werden, daß das Cäsiumfluorid offensichtlich in der Lage ist, die Situation bei der bimolekularen nukleophilen Substitution zu verändern. In der Literatur ist der Einsatz von Cäsiumverbindungen in unterschiedlichsten Reaktionstypen als überaus

<sup>104</sup> Müller, U., *Anorganische Strukturchemie*, 2. durchges. Auflage **1992**, 50.

gewinnbringend und effektiv beschrieben worden.<sup>105</sup> Einige Reaktionen laufen ohne die Anwesenheit von Cäsium-Kationen gar nicht ab. Die hier untersuchte Cyanierung scheint dafür ein gutes Beispiel zu sein.

#### Rückschlüsse:

Aus der detaillierten Untersuchung der S<sub>N</sub>2-Reaktion an C9 lassen sich einige Rückschlüsse auf den Grund der Reaktionsträgheit an diesem Zentrum ziehen. Ferner bieten die positiven Ergebnisse aus den Abschnitten 5.3 bis 5.6 eine allgemeingültige Lösung für das Problem der S<sub>N</sub>2-Reaktion.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß vermutlich eine bestimmte Konformation der C9-C2-Substituenten bevorzugt ist. Die antiperiplanare Stellung der C2-C3- und der C9-O-Bindung zueinander wurde als Folge von intramolekularen Wechselwirkungen angesehen.

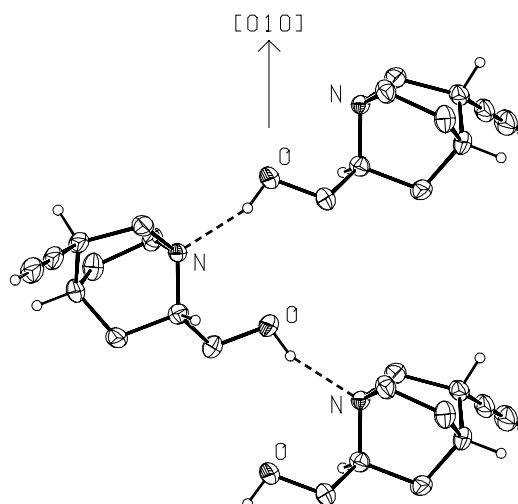
Durch NMR-Experimente konnte gezeigt werden, daß die bevorzugte Konformation in den Aminoalkoholen QCI/QCD auch eine Folge von intermolekularen Wechselwirkungen ist. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt das Signal für das OH-Proton eine von der Konzentration abhängige chemische Verschiebung (siehe Anhang). Das bedeutet, daß es sich nicht um eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung handeln kann wie sie Abbildung 16 zeigt.



Abbildung 16

Stattdessen werden in der Lösung die gleichen Brückenbindungen angetroffen wie sie ein Ausschnitt einer Röntgenstruktur von 10,11-Didehydro-QCI (Abbildung 17, Synthese in Kapitel 8) aufweist. Vermutlich ist das Zusammenwirken der intra- und intermolekularen Wechselwirkungen Grund für die bevorzugte Population der daraus resultierenden Konformation.

<sup>105</sup> Katalyse von Kondensationsreaktionen von Carbonylverbindungen: Randl, L.; Swisher, J. V.; Cronin, C. J., *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3505; Desilylierende Eliminierung: Ho, Y.; Miyata, M.; Nakatsuka, M.; Saegusa, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5250; Ylid-Bildung: Umemoto, T.; Gotoh, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2008; Kawashima, T.; Ishii, T.; Inamoto, N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 1831; Acylierung und Umesterung: Shoda, S.; Mukaiyama, T., *Chem. Lett.* **1980**, 391; Shoda, S.; Mukaiyama, T., *Chem. Lett.* **1982**, 869; CsF-vermittelte Claisen-Umlagerung: Ishii, H.; Ishikawa, T.; Ueki, S.; Suzuki, M.; Harayama, T., *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 1775.

**Abbildung 17**

Die auf diese Art stark ausgeprägte Stabilität dieses Rotamers scheint für die enorme Reaktionsträgheit der C9-Hydroxygruppe verantwortlich zu sein. Außerdem gibt die Ausbildung von intermolekularen H-Brücken eine Erklärung für die negativen Ergebnisse bei der Alkylierung und Arylierung der 2-Hydroxymethyl-Funktion (Kapitel 4). Das Scheitern der Oxidation der C9-Hydroxygruppe nach der Methode von Swern findet darin ebenfalls seine Begründung (Kapitel 7).

In bezug auf diesen Erklärungsansatz lassen sich die Bildung des gemischten Carbonats bei der Mitsunobu-Reaktion (Abschnitt 5.5) und bei der Oxidation nach Markó (Kapitel 7) verstehen. Der Aminoalkohol kann mit dem DEAD bzw. mit dem entsprechenden Hydrazin intermolekulare H-Brücken ausbilden. Diese Wechselwirkung erleichtert den Angriff des „Alkoholats“ auf das reaktive Zentrum der Azo-Verbindung. Unter Verwendung von Hitze werden die H-Brücken geschwächt und das Carbonat (Abschnitt 5.5 und Kapitel 7) kann sich bilden.

Beim Mesylat liegt dasselbe Rotamer vor wie beim freien Alkohol. Die dadurch resultierende ausgeprägte sterische Hinderung durch das Chinuclidengerüst (Abbildung 14) ist offenbar der Grund für die hohe Reaktionsträgheit des C9-Zentrums in bezug auf Substitutionsreaktionen.

Daraus folgt für die erfolgreich durchgeführten S<sub>N</sub>2-Reaktionen, daß die dort eingesetzten Nukleophile, beziehungsweise die Reagentien und Hilfsstoffe entweder die Konformation des Substrats ändern können, oder die bei der Annäherung des Nukleophils an das reaktive Zentrum vorgefundene hohe Elektronendichte verringern.

Letzteres scheint für die Arylthiolat- und Diarylphosphidanionen zu gelten, die in der Lage sind, durch Rückbindung (über Mesomeriestabilisierung und vakante d-Orbitale) den Einfluß des konformationsstabilen freien Elektronenpaares des Stickstoffatoms abzuschwächen. Ähnliches könnte auch für die an diesem System erfolgreich durchgeführte Mitsunobu-

Reaktion beschrieben werden. Selbst bei der Einführung der Halogenide über die Appel-Reaktion könnte dieses Phänomen für die Produktbildung entscheidend gewesen sein.

Wie in Abschnitt 5.4 beschrieben, konnte durch Wechseln des Gegenkations zu Li<sup>+</sup> das QCI- bzw. QCD-Mesylat durch die Halogenide in sehr guter Ausbeute substituiert werden. In Dioxan liegt das Kation vom Anion getrennt und vom Lösungsmittel nicht solvatisiert vor. Daher kann es als Lewis-Säure wirken und intermediär einen Chelatkomplex (gemäß Abbildung 15) ausbilden. Dadurch wurde die Konformation des Substrats im Grundzustand und Übergangszustand erheblich geändert, das Nukleophil kann sich nun leicht nähern und die Fluchtgruppe substituieren.

Die über andere Methode gar nicht oder nur schwierig einzuführende Cyanidgruppe konnte ebenfalls durch die Verwendung eines Metallkations, welches zur Ausbildung von Chelaten befähigt ist, unter Erhalt des gewünschten Produktes in exzellenten Ausbeuten die Mesylatgruppe ersetzen.

Diese Ergebnisse lassen den Rückschluß zu, daß für eine effiziente S<sub>N</sub>2-Reaktion am C9-Zentrum die Konformation am Chinuclidin derart geändert werden muß, daß ein Rückseitenangriff des Nukleophils möglich wird. In der vorliegenden Arbeit wurde das in sehr effektiver Weise erreicht, indem intermediär eine Art Chelatkomplex gebildet wurde.

## 5.7 Aktivierung der C9-Fluchtgruppe mittels Silber(I)salz

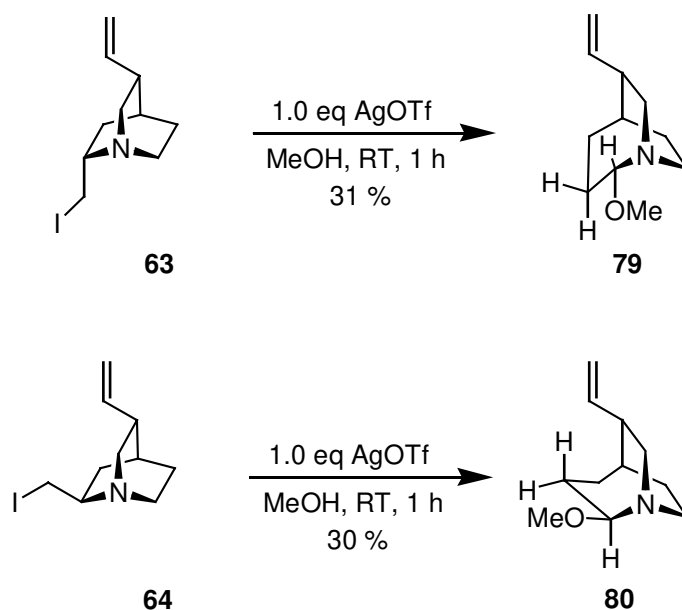
### - Die Heterocinchonin-Umlagerung<sup>106</sup> -

Im Rahmen der Untersuchung der nukleophilen Substitutionsreaktionen an C9 von QCI/QCD wurde zur Erhöhung der Reaktivität an diesem Zentrum eine stärkere Aktivierung durch die Verwendung von Halogeniden als Fluchtgruppe in Anwesenheit von Silber(I)-Ionen diskutiert. Die dadurch resultierende Erniedrigung der Elektronendichte sollte einen nukleophilen Angriff erleichtern.

Unter Verwendung von Silbertriflat in MeOH wurde aus dem QCI-Iodid ausschließlich das Produkt einer Umlagerung, das Aminal **79** mit 1-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan-Einheit, gewonnen.<sup>107</sup>

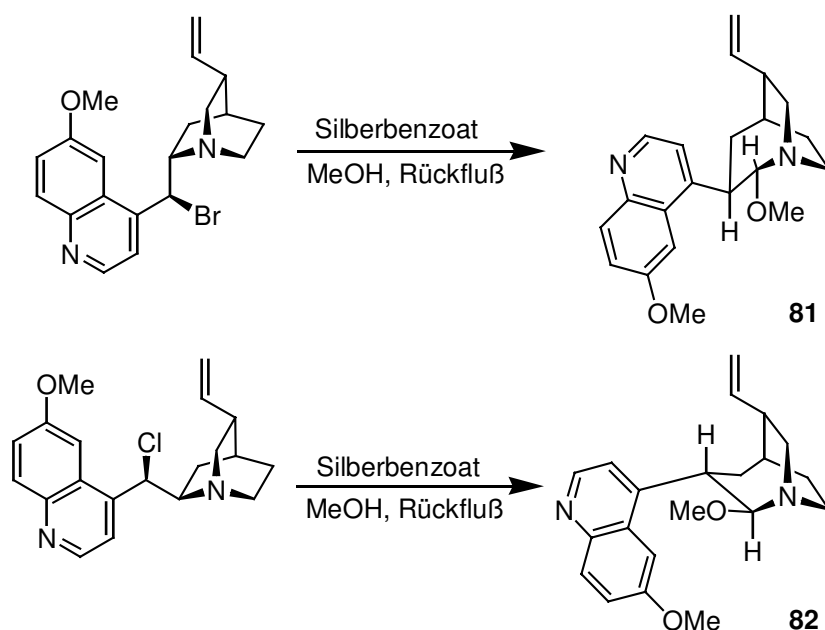
<sup>106</sup> Dieser Begriff ist von P. Rabe geprägt worden; Rabe, P.; Hochstätter, A., *Liebigs Ann. Chem.* **1941**, 74, 225.

<sup>107</sup> Ein orientierender Versuch von S. Neumann konnte die Bildung des Produktes **79** zeigen: Neumann, S., *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1999**; die Bildung des QCI-Methylethers konnte bei den Versuchen der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden.



Schema 38

Entsprechende Versuche von W. M. Braje hatten bei den Naturstoffen Chinin und Chinidin ebenfalls zur Umlagerung des Chinuclidin-Gerüsts geführt.<sup>108</sup>



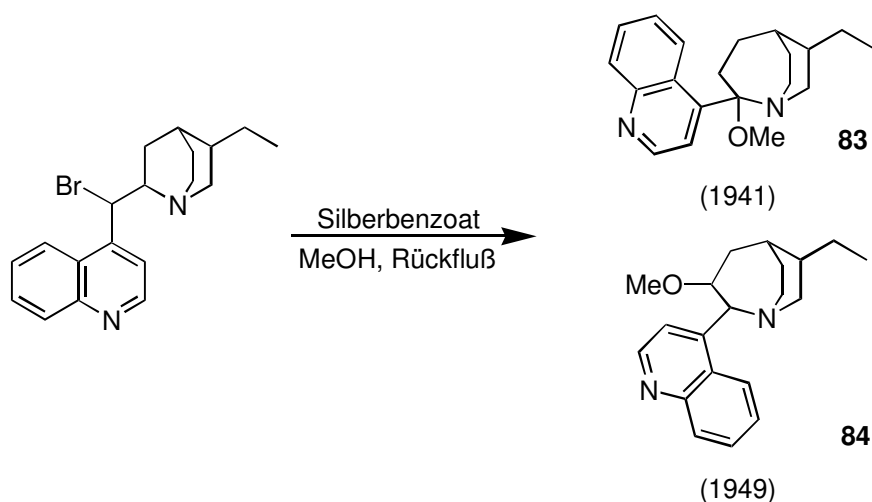
Schema 39

Die Struktur der von ihm gefundenen Verbindungen **81** und **82**<sup>109</sup> entsprachen nicht den Ergebnissen von Rabe<sup>110</sup>, der 1941 als erster von der von ihm genannten *Heterocinchonin*-Umlagerung sprach. Als Konstitution des aus Chinin entstandenen Produktes gab er zuerst die Struktur **83** an und „korrigierte“ sie 1949 zu **84**.

<sup>108</sup> Braje, W. M.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R., *Angew. Chem.*, zur Veröffentlichung eingereicht.

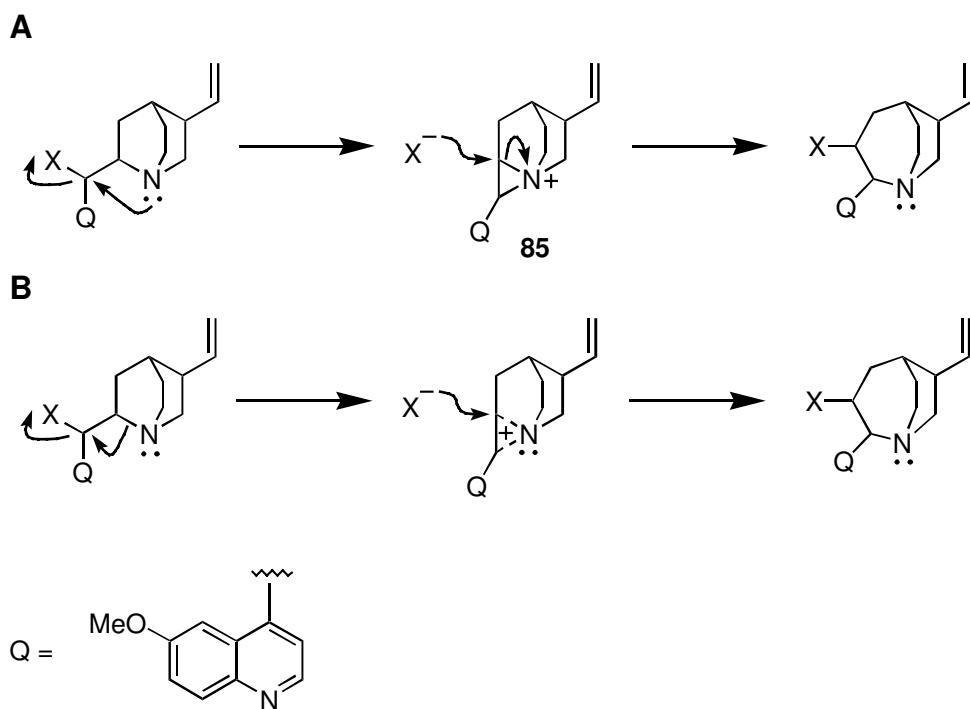
<sup>109</sup> Die Strukturen konnten in ihrer Richtigkeit durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden, siehe Fußnote 104.

<sup>110</sup> Rabe, P., *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, 132.



Schema 40

Die von Rabe und außerdem von Woodward und Turner<sup>111a</sup> vorgeschlagenen Mechanismen **A** und **B** müssen als falsch bezeichnet werden, da die Struktur der Produkte **83** und **84** falsch ist.<sup>112</sup> Diese Mechanismen können nicht die Bildung der Produkte **81** und **82** erklären.



Schema 41

Gegen den Mechanismus **A** via Aziridiniumion **85** spricht die Tatsache einer resultierenden äußerst gespannten Struktur. Der zweite vorgeschlagene Mechanismus **B** erscheint

<sup>111</sup> a) Turner, R. B.; Woodward, R. B., *The Chemistry of Cinchona Alkaloids* in Manske, R. H. F.; Holmes, H. L., New York **1953**, Vol. III, 1-63; weitere Arbeiten zum Mechanismus: b) Warnhoff, E. W., *Molecular Rearrangements*, de Mayo, P., Ed. Wiley New York **1964**, Vol. 2, 877-879; c) Solomon, W., *Chemistry of the Alkaloids*, Pelletier, S. W., Ed. Van Nostrand Reinhold Company, New York **1970**.

<sup>112</sup> Aufgrund der damaligen eingeschränkten Möglichkeiten der Strukturaufklärung erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß Rabe tatsächlich ebenfalls die Verbindung **83** hergestellt hatte.



unwahrscheinlich, da bei der dort beschriebenen Wagner-Meerwein-Umlagerung keine Beteiligung des freien Elektronenpaares des Stickstoffatoms angenommen wird. Dieses widerspräche auch den Ergebnissen, die Cossy<sup>113</sup> und auch Martens<sup>114</sup> bei der Umlagerung von  $\alpha$ -Hydroxymethylpyrrolidinen<sup>115</sup> erhalten hatten.<sup>116</sup>

Außerdem gaben die Mechanismen **A** und **B** keine Auskünfte über die Steuerung der Stereochemie, die bei den Versuchen von W. M. Braje ausschließlich zu jeweils nur einem diastereomerenreinen Produkt geführt hatte. Als einen Erklärungsansatz wurde die Tatsache diskutiert, daß das Methanol bei dem Angriff auf das intermediäre Kation sich aus sterischen Gründen von der dem Chinolin-Ring abgewandten Seite nähert. Die Versuche an QCI und QCD konnten zur Klärung des Mechanismus und der Steuerung der Stereochemie führen:

QCI und QCD führten in den entsprechenden Versuchen zu den zueinander diastereomeren Produkten **79** und **80** in optisch reiner Form (Schema 38).<sup>117</sup> Dadurch konnte ein Einfluß des Chinolinrestes auf die Stereochemie im Produkt ausgeschlossen werden. Weiterhin war die Tatsache, daß QCI und QCD die *Heterocinchonin*-Umlagerung überhaupt zeigen, in Hinsicht auf die von Grob<sup>116</sup> erhaltenen Ergebnissen bemerkenswert. Er untersuchte einige 2-Chloromethylchinuclidine in bezug auf die Umlagerung und schloß aus seinen Versuchen, daß die Anwesenheit eines Pyridin- oder Chinolinringes für diese Reaktion eine Strukturvoraussetzung ist.<sup>118</sup>

Die Konformationsanalyse der C9-Halogenverbindungen von Chinin zeigen das gleiche bevorzugte Rotamer wie die Untersuchung des QCI-Mesylates (Abschnitt 5.3): In beiden Fällen war deutlich auch in den erhaltenen Röntgenstrukturanalysen die antiperiplanare Anordnung der Bindungen **a** und **b** (Schema 42) zueinander zu erkennen. Die erhaltenen Ergebnisse und der Vergleich mit den anderen in der Literatur diskutierten Mechanismen, machte es möglich, einen neuen, sehr wahrscheinlichen Erklärungsansatz und Mechanismus zu formulieren.

<sup>113</sup> Cossy, J.; Dumas, C.; Pardo, D. G., *Synlett* **1997**, 905.

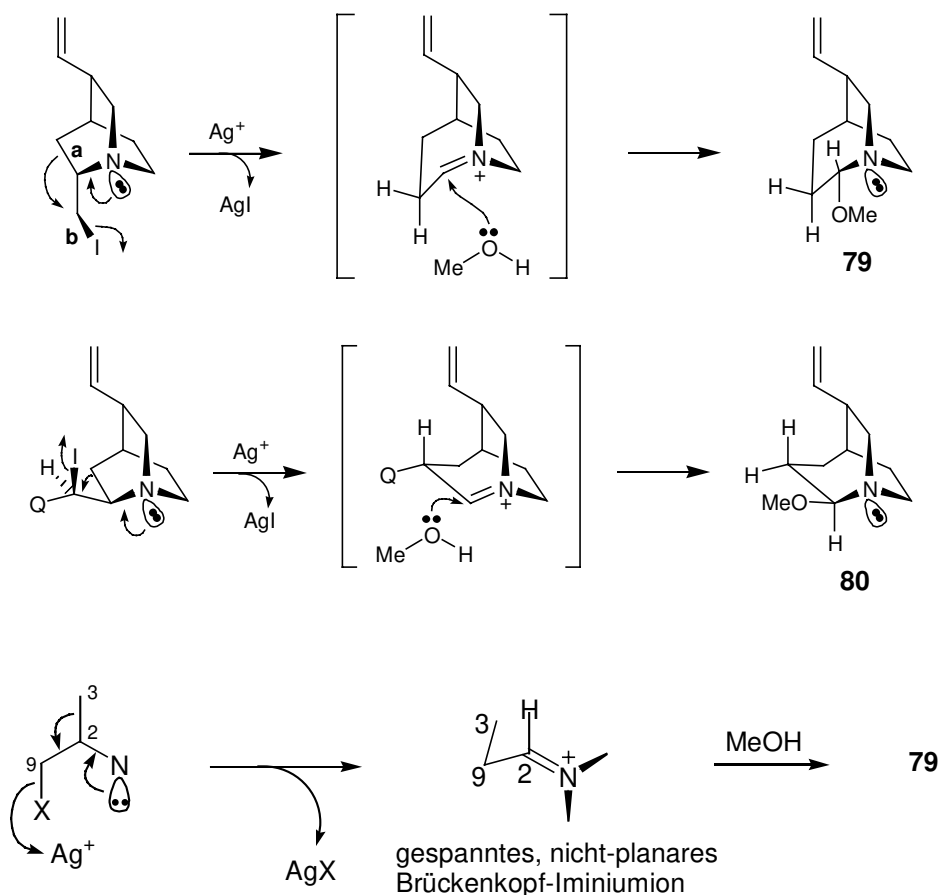
<sup>114</sup> Wilken, J.; Kossenjans, M.; Saak, W.; Haase, D.; Pohl, S.; Martens, J., *Liebigs. Ann. Chem.* **1997**, 573.

<sup>115</sup> Die Übertragung ihrer Vorschriften auf QCI führten zu einem komplexen Produktgemisch.

<sup>116</sup> Dazu Grob: „Da die Umlagerung von 1,2 Halogenaminen normalerweise über Ethylenimoniumionen verläuft, müßte diese Reaktion den besonderen stereoelektronischen Verhältnissen in Chinuclidinderivaten zuzuschreiben sein.“ Braschler, V.; Grob, C. A.; Kaiser, A., *Helv. Chim. Acta* **1963**, 2646.

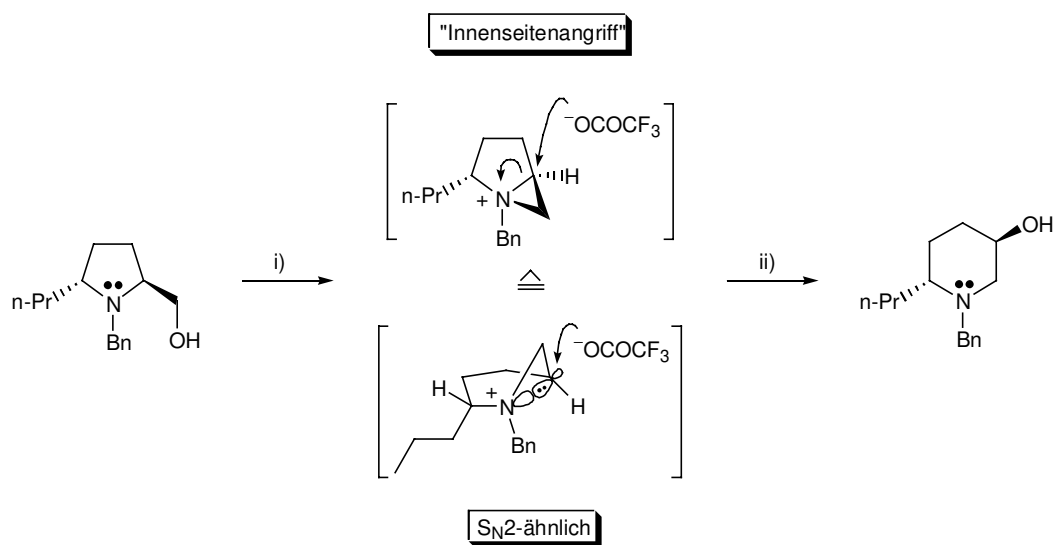
<sup>117</sup> Unter Verwendung von 1.2 statt 1.0 eq AgOTf wurden die Verbindungen mit nur 91 %ee gebildet. Bei Einsatz von 2 eq AgOTf wurde jeweils das Diastereomerengemisch im Verhältnis 55:45 zugunsten der Verbindung **79** erhalten.

<sup>118</sup> Eventuell hat der Einsatz von I anstatt von Cl die Umlagerung im vorliegenden Fall ermöglicht.



Schema 42

Danach handelt es sich bei der *Heterocinchonin*-Umlagerung um eine einfache 1,2 Alkyl-Wanderung (1,2-alkyl shift). Die räumliche Anordnung der beteiligten Zentren zueinander und damit die stereoelektronische Situation scheint für eine solche Umlagerung perfekt zu sein. Dieser Mechanismus bietet auch für die beobachtete Stereoselektivität eine Erklärung:



i) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N; ii) NaOH

Abbildung 18

Abbildung 18 zeigt die Umlagerung eines Prolinolderivates zum 3-Hydroxypiperidinderivat nach Cossy *et al.*.<sup>113</sup> Der Angriff des Nukleophils erfolgt dabei selektiv von der sterisch gehinderten Seite, so daß das Produkt in optisch reiner Form vorliegt. Die Struktur der Produkte aus Chinin und Chinidin und das eben angesprochene Phänomen legen den Schluß nahe, daß das intermediäre Kation in beiden Fällen eine Produkt-ähnliche Struktur besitzt, die von der sterisch gehinderten aber stereoelektronisch begünstigten Seite angegriffen wird (Schema 42).<sup>119</sup>

---

<sup>119</sup> Vgl. Elektronendichteverteilung im Bicyclobutankation; Mazur, R. H.; White, W. N.; Semonow, D. A.; Lee, C. C.; Silver, M. S.; Roberts, J. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4390.

## 6 Versuche zur alternativen C-C-Bindungsknüpfung

Nachdem zu Beginn die nukleophile Substitution an C9 nicht die erwünschte C-C-Bindungsknüpfung ergeben hatte (Abschnitte 5.3 bis 5.5), wurden parallel dazu Versuche unternommen, entsprechende Produkte auf einem anderen Weg zu erhalten.

Das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms stellt mit seiner hohen Elektronendichte für die Annäherung eines Nukleophils an C9 wegen der Repulsion gleichartiger Ladung ein Problem dar. Die Überlegung war nun, die Reaktivität an C9 umzukehren, so daß ein Elektrophil angreifen könnte. Von den Reaktionen aus Kapitel 4 war bekannt, daß das Chinuclidin-Stickstoffatom eine hohe Nukleophilie aufweist. Generierte man an C9 allerdings ein Anion, so müßte das Elektrophil bevorzugt das Carbanion angreifen.

Bei der Reaktion muß berücksichtigt werden, daß für die durch die Umpolung erhaltene negative oder partiell negative Ladung der  $\beta$ -ständige Stickstoff eine potentielle Fluchtgruppe darstellt.

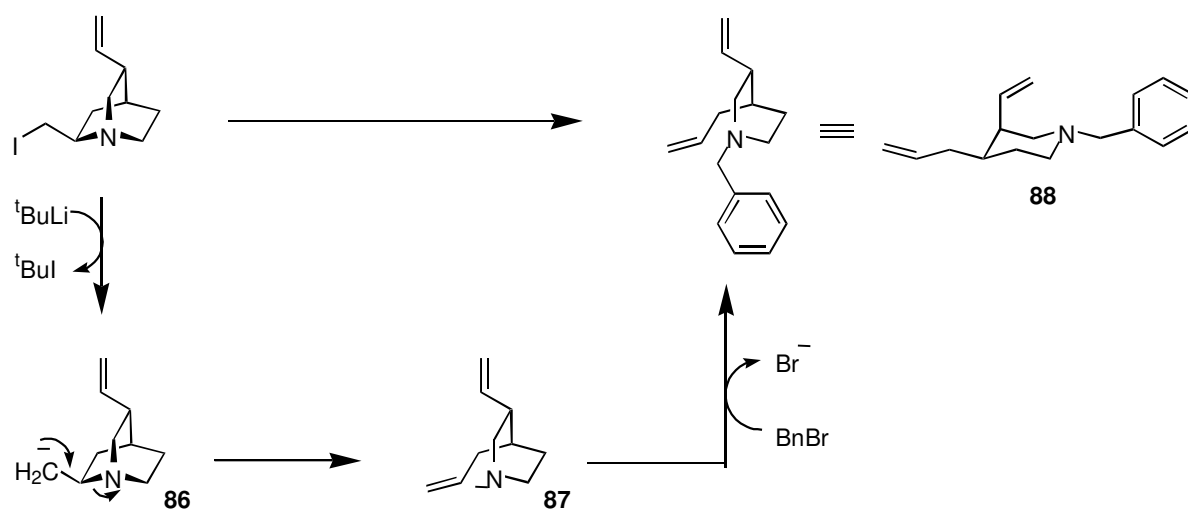
### 6.1 Versuche zur C-C-Bindungsknüpfung über nicht-stabilisierte Carbanionen durch Metall-Halogen-Austausch

Das QCD-Bromid und das QCD-Iodid, welche aus einer Appel-Reaktion (Abschnitt 5.3) hervorgegangen waren, wurden als gute Vorläufer für die Carbanionen-Bildung angesehen. Drei Verfahren für den Metall-Halogen-Austausch wurden getestet. Dabei sollten die anionische Spezies *in situ* mit unterschiedlichen Elektrophilen abgefangen werden. Zur Darstellung der QCD-homologen Verbindung sollte Paraformaldehyd eingesetzt werden. In ersten Versuchen wurde Benzaldehyd aus praktischen Gründen als ein geeignetes Elektrophil ausgesucht (leichte Detektion durch UV-Aktivität, Zuwachs an Molekulargewicht, relativ hohe Reaktivität). In Hinsicht auf die in Kapitel 8 beschriebene langfristig geplante Synthese von unnatürlichen *Cinchona*-Alkaloiden mit 1,3-Aminoalkohol-Gruppe bestand die Aussicht, bei einer erfolgreichen Entwicklung einer der drei Umpolungs-Methoden die Einführung einiger Arylcarbaldehyde zu realisieren, womit man über den 1,3-Funktionsgruppenabstand sofort verfügen würde. Außerdem wurde Benzylbromid als Elektrophil eingesetzt, um eine  $sp^3$ - $sp^3$ -Kupplung an C9 zu untersuchen, die allgemein schwierig durchzuführen ist.

Als erstes wurde die von Bailey und Punzalan<sup>120</sup> beschriebene Methode des Metall-Halogen-Austauschs auf das QCD-System übertragen. *Tert.*-Butyllithium war das von ihnen beschriebene Reagens der Wahl für die Generierung primärer Alkyl-Anionen aus ihren Iodiden. Das bei der Reaktion entstehende *tert.*-Butyliodid reagiert mit überschüssigem *tert.*-Butyllithium irreversibel zu Lithiumiodid, Isobutan und Isobuten. Durch die von *tert.*-Butyllithium eingeleitete Eliminierung von *tert.*-Butyliodid wird die Gleichgewichtsreaktion auf die gewünschte Seite gezogen. Als halogenierte Verbindung wurde das QCD-Iodid verwendet.

<sup>120</sup> Bailey, W. F.; Punzalan, E. R., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5404.

Die Verwendung von Benzaldehyd als Elektrophil in diesem Verfahren führte nicht zum gewünschten Produkt. Bei Einsatz von Benzylbromid konnte ein Produkt isoliert werden, daß nach den erhaltenen Spektren als Piperidin-Derivat **88** identifiziert wurde. Die Ausbeute war mit 14 % sehr gering. Da diese Substanz laut GC die einzige bei der Reaktion gebildete Verbindung war und das Edukt vollständig abreagiert war, mußte ein Großteil an Substanzmenge unter den Bedingungen zersetzt worden sein. Die Verbindung **88** war offensichtlich aus einer Öffnung des Chinuclidin-Ringes hervorgegangen. Die oben als mögliche Nebenreaktion formulierte Eliminierung (Amid als Fluchtgruppe) war demnach tatsächlich eingetreten.



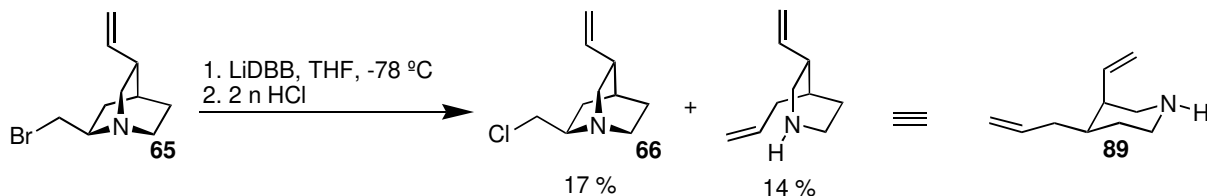
Schema 43

Das primäre Carbanion **86** ist in Anwesenheit des  $\beta$ -ständigen Stickstoffatoms nicht stabil und fragmentiert zum Piperidin-Derivat **87**. Die negative Ladung am Stickstoffatom wird dann schließlich vom Benzylbromid unter Bildung des Piperidinderivats **88** abgefangen. Diese Reaktion erinnert an die Fragmentierung von  $\beta$ -Halogen-Ethern in einer Grignard-Reaktion zu Olefin und Alkoholat. Durch den Verlauf dieser Reaktion hatte sich die Methode nach Bailey und Punzalan als nicht geeignet erwiesen, C-C-Bindungsknüpfungen am QCD durchzuführen.

In einer nächsten Versuchsreihe wurde das QCD-Bromid den Reaktionsbedingungen nach Freeman und Hutchinson<sup>121</sup> unterzogen. Das QCD-Lithiumreagens sollte aus der Reaktion des Bromids **65** und einem Lithiumradikalanion hervorgehen. Das Radikalanion wird bei dieser Methode in einer SET-Reaktion mit 4,4'-Di-*tert.*-butylbiphenyl (DTBB) und Lithium erzeugt. Als Lösungsmittel verwendet man dabei polare aprotische Lösungsmittel wie THF. Man erhält damit eine Lösung, in der das Lithium von seinen Elektronen getrennt wurde und damit quasi freie Elektronen vorliegen. DTBB dient dabei als Elektronenüberträger und geht selbst praktisch keine Nebenreaktionen ein.

<sup>121</sup> Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924.

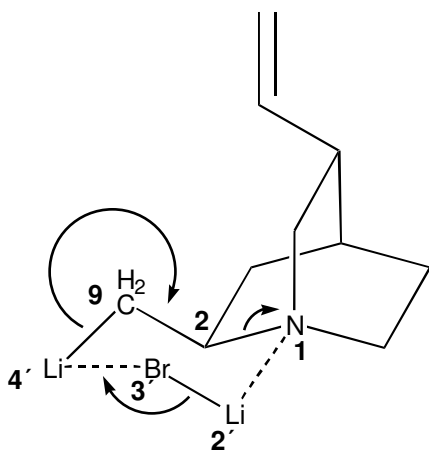
Die Verwendung des Elektrophils Benzaldehyd führte auch nach dieser Methode nicht zur gewünschten Produktbildung. Bei der Durchführung der Reaktion ohne Zugabe eines Elektrophils konnten QCD-Chlorid **66** (17 % Ausbeute) und das Piperidinderivat **89** (14 %) isoliert werden.



**Schema 45:** Öffnung des Chinuclidin-Ringes

Das QCD-Chlorid ist formal aus einer nukleophilen Substitution hervorgegangen. Ein Blindversuch, das QCD-Bromid durch Rühren in 2 n Salzsäure in das Chlorid zu überführen, hatte keine Umsetzung zur Folge. Die Substitution mußte also über eine aktive Zwischenstufe verlaufen sein. Mit der Bildung des Piperidinderivates wurde die Theorie des nicht stabilen  $\beta$ -Aminoanions weiter gestützt.<sup>122</sup>

Die Funktion eines Amidanions als Fluchtgruppe ist aufgrund der schlechten Fluchtgruppen-Qualität (hoher  $pK_a$ -Wert) bemerkenswert. Diese Tatsache und der hohe kovalente Anteil der Lithium-Alkyl-Bindung (negative Ladung ist abgesättigt) legen die Vermutung nahe, daß das Chinuclidin-Stickstoffatom als Fluchtgruppe in irgendeiner Form aktiviert sein mußte. Eine mögliche Aktivierung könnte durch einen Sechsring-Übergangszustand (Abbildung 19) realisiert worden sein.



**Abbildung 19:** Möglicher Übergangszustand bei der "reduktiven Fragmentierung"

Der Sechsring im vorgeschlagenen Übergangszustand erlaubt die Verschiebung des Bindungselektronenpaars von  $Li^{2'}-Br^{3'}$  mit einer Schwächung der kovalenten  $Li^{4'}-C9$ -Bindung. Die Lithiierung des Stickstoffatoms folgt. Ist der Effekt stark genug, drückt die

<sup>122</sup> Bei der dünnschichtchromatographisch untersuchten Reaktion zeigte sich das Piperidinderivat bereits kurz nach dem Zutropfen des QCD-Bromids. Die Eliminierung konnte auch durch einen *internal quench* mit einem Elektrophil nicht verhindert werden.

dadurch erhöhte Elektronendichte an C2 ein durch die Lithiierung stabilisiertes Stickstoffanion hinaus. Dieses Anion wird schließlich durch die saure wäßrige Aufarbeitung unter Bildung des Piperidin-Derivats **89** protoniert.

Eine solche Öffnung des Chinuclidin-Ringes war unseres Wissens bisher nicht bekannt. Zwar ist festzustellen, daß sich die Methoden des Metall-Halogen-Austausches nicht zur C-C-Bindungsknüpfung an C9 nutzen ließen, doch ist damit ein neuer Zugang zu enantio- und diastereomerenreinen 3,4-disubstituierten Piperidinen (entsprechend der Chinotoxin-Spaltung) gefunden worden. Diese Struktureinheit findet sich in einigen *Corynantheine*-Alkaloiden wieder. Abbildung 20 zeigt dafür ein Beispiel.<sup>123</sup>

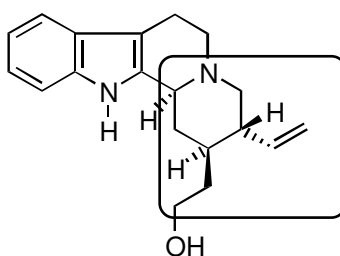


Abbildung 20: Corynantheol<sup>124</sup>

Die Labilität des Chinuclidin-Ringes bei den *Cinchona*-Alkaloiden gegenüber Säuren ist bereits in der Literatur beschrieben worden; Rabe<sup>125</sup> beobachtete im sauren Medium die Bildung von Chinotoxin aus Chinin. Diese Verbindung stellte sich in den Untersuchungen von Brodie *et al.*<sup>126</sup> als ein Metabolit von Chinin heraus. Swern<sup>127</sup> führte die Spaltung der N1-C8-Bindung mit wäßriger Essigsäure in Anwesenheit von katalytischen Mengen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durch, um nach Ringschluß das Diastereomergemisch aus Chininon und Chinidinon zu erhalten. Yanuka<sup>128</sup> fand heraus, daß das Chinotoxin bei der Reaktion ausschließlich erhalten wird, wenn man unter anaeroben Bedingungen mit wäßriger Essigsäure arbeitet. Bei der Verwendung von Eisessig erhielt er *epi*-Chinin.

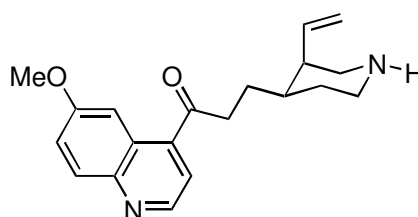


Abbildung 21: Chinotoxin

<sup>123</sup> Kametani, T.; Kanaya, N.; Hino, H.; Huang, S.-P.; Ihara, M., *J. Chem. Soc. Perkin I* **1981**, 3168.

<sup>124</sup> Corynantheol wurde zuerst aus *Aspidosperma marcgravianum* isoliert; Gilbert, B.; Antonaccio, L. D.; Djerassi, C., *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4702.

<sup>125</sup> Rabe, P., *Chem. Berichte* **1911**, 44, 2088; Rabe, P., *Chem. Berichte* **1910**, 43, 3308.

<sup>126</sup> Brodie, B. B.; Baer, L. E.; Craig, L., *C. J. Biol. Chem.* **1951**, 188, 567.

<sup>127</sup> Santusosso, J. M.; Swern, D., *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2764.

<sup>128</sup> Yanuka, Y.; Geryes, A.; Heller, M., *Tetrahedron* **1987**, 43, 911.

In keiner der uns bekannten Ringöffnungen des Chinuclidin-Ringes entsteht am C2-Substituenten (bei *Cinchona*-Alkaloiden C8) eine Doppelbindung in Allylstellung. Diese wertvolle Funktion ist *via* Chinuclidine vermutlich nur durch die hier gefundene Spaltung darzustellen.

Bei der dritten Methode zur Homologisierung über eine Umpolung war das Elektrophil (in diesem Fall DMF) schon während der Generierung des Carbanions anwesend, um dieses sofort abzufangen, ohne daß das Chinuclidin-System eine Öffnung zum Piperidin erleidet.

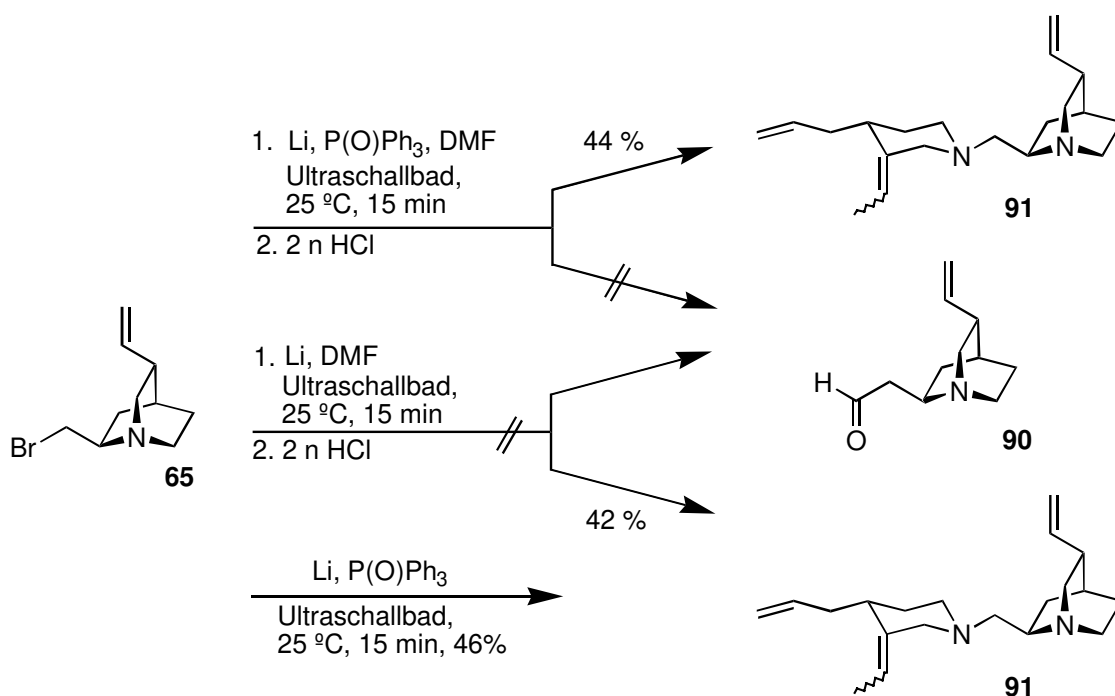
Nach einer Vorschrift von Luche *et al.*<sup>129</sup> wurde diese Reaktion unter Verwendung von Lithiummetall, DMF und THF als Lösungsmittel in einem Ultraschallbad durchgeführt. Das QCD-Bromid **65** entstammt einer Appel-Reaktion und war wie o. a. mit etwas Triphenylphosphinoxid verunreinigt (Abschnitt 5.3). Bei dieser Reaktion wurde ausschließlich die Bildung des polaren Produktes **91** beobachtet. Die saure wäßrige Aufarbeitung lieferte nicht den gewünschten Aldehyd **90**.<sup>130</sup> Weil vermutet wurde, daß das Triphenylphosphinoxid als Verunreinigung für den unerwünschten Reaktionsverlauf verantwortlich war, wurde später ein von Verunreinigungen befreites QCD-Bromid (erhalten aus der zu diesem Zeitpunkt entwickelten Methode über das Mesylat, Abschnitt 5.4) in die Reaktion eingesetzt. Die Folge war, daß eine Umsetzung des Bromids **65** nun gar nicht stattfand. Ein Versuch ohne DMF aber mit Ph<sub>3</sub>PO zeigte eindeutig, daß das Triphenylphosphinoxid für diese Reaktion verantwortlich war. Bereits nach einer Reaktionslaufzeit von etwa 1 min wurde die Umsetzung des Bromids zum bis-*tertiären* 1,2-Diamin **91** beobachtet.<sup>131</sup>

<sup>129</sup> Pétrier, C.; Gemal, A. L.; Luche, J.-L., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 33, 3361.

<sup>130</sup> Die Wiederholung des Versuches mit einem Überschuß an DMF erbrachte das gleiche Ergebnis.

<sup>131</sup> Die Reaktion war nach etwa 15 min beendet.

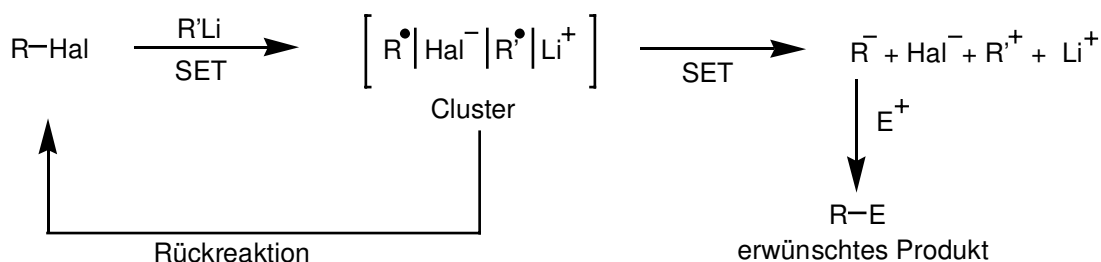




Schema 45

Formal handelt es sich bei **91** um ein Produkt, welches aus den zwei Prozessen hervorgangen ist, die auch bei der Reaktion zur monomeren Piperidin-Einheit **89** beobachtet worden waren: zum einen die Öffnung des Chinuclidin-Ringes und zum zweiten eine S<sub>N</sub>2-ähnliche Umsetzung. Beide Prozesse zusammen führten in diesem Fall zu einem Molekül, welches quasi ein Dimer von QCD darstellt. Diese Verbindung besteht aus einer intakten Chinuclidin-Einheit und einem 3,4-disubstituierten Piperidin-Ring (die Tatsache, daß die C10-C11-Doppelbindung isomerisiert vorliegt, wird weiter unten aufgegriffen). Vergleicht man diese Reaktion mit der, die zum Piperidin-Derivat **89** und zum QCD-Chlorid führte, fällt auf, daß in beiden Fällen eine S<sub>N</sub>2-ähnliche Reaktion am eigentlich desaktivierten C9-Zentrum des QCD stattgefunden haben muß. In irgendeiner Form muß bei diesen SET-Reaktionen das C9-Zentrum für eine Substitution vorbereitet oder aktiviert worden sein, welches dann in einem Fall von einem Chlorid-Anion und im zweiten Fall von dem nach Schema 43 gebildeten intermediären, reaktiven Stickstoffanion **87** angegriffen wurde.

Musick<sup>132</sup> gibt durch seine Untersuchung über den Mechanismus von Metall-Halogen-Austauschreaktionen einen Erklärungsansatz für dieses Phänomen:



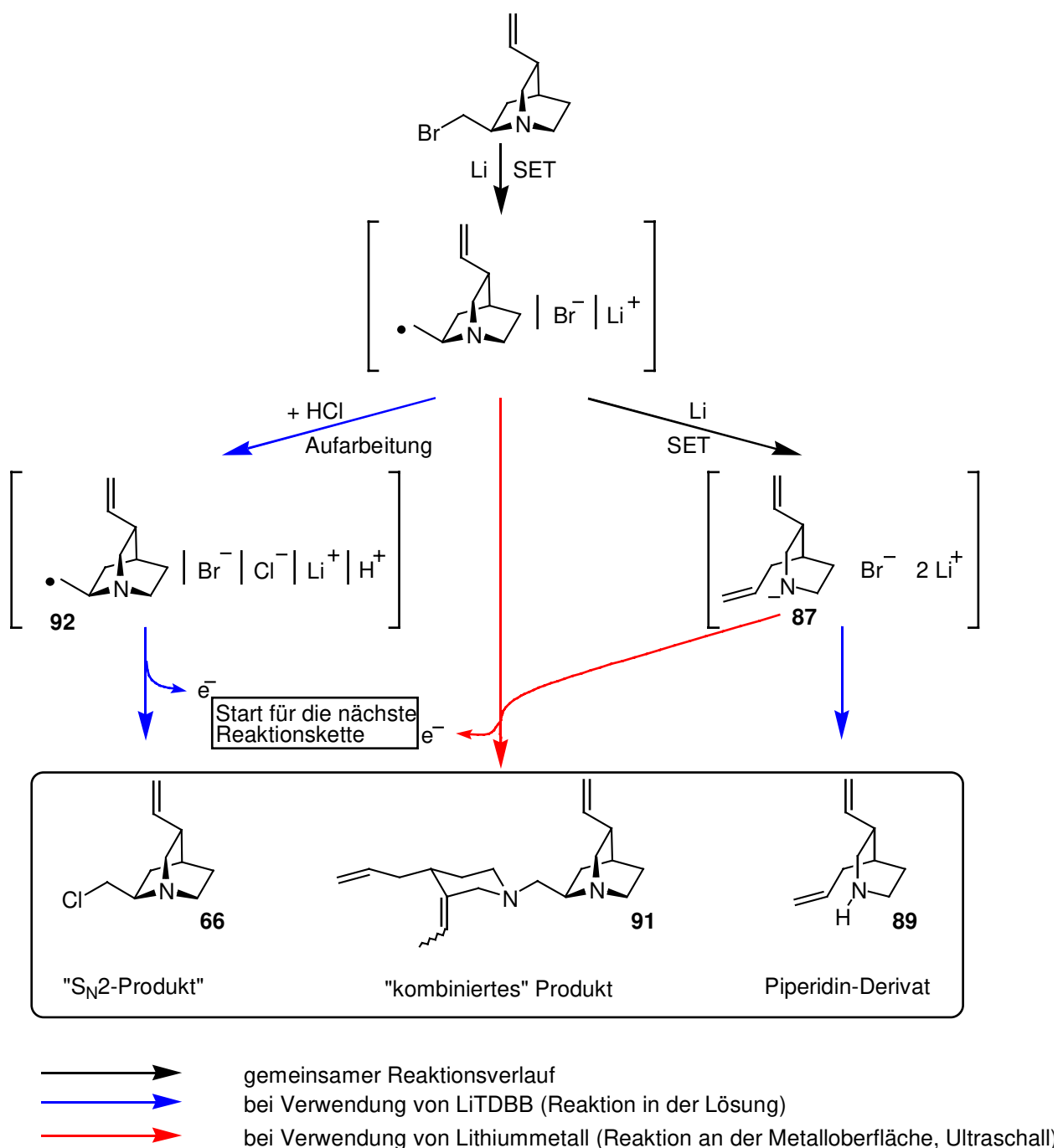
Schema 46

<sup>132</sup> Musick, T. J., *Seminar of Organic Chemistry*, University of Illinois **1986**.

In seinen Arbeiten diskutiert er den in Schema 46 angegebenen Mechanismus als einen möglichen Reaktionsweg. Demnach ist nach dem ersten SET-Schritt eine Rückreaktion möglich. Das Alkylradikal **92**, das Halogenanion und das Lithiumkation existieren kurzzeitig nebeneinander. Bringt man in dieses Gefüge andere nukleophile Anionen, könnten diese in einer „Rückreaktion“ (Halogen/Halogen-Austausch) Produkte gemäß einer formalen  $S_N2$ -Reaktion bilden. Dadurch wäre die Bildung des QCD-Chlorids in der o. a. Reaktion plausibel.

Die Tatsache, daß es bei der Reaktion mit LiDTBB zu zwei Produkten kommt und mit elementarem Lithium nur zu einem Produkt aus beiden „Fragmenten“, muß in der unterschiedlichen Art der Reaktionsführung liegen.

Bei dem Einsatz von LiDTBB hat man nur eine homogene Phase vorliegen. Bei der Verwendung von Lithiummetall im Ultraschallbad wird der Reaktion eine Phasengrenze geboten, an der im allgemeinen Reaktionen bevorzugt ablaufen (vgl. Phasentransferkatalyse). Das durch den zweiten SET-Schritt gebildete Amidanion **87** (Schema 47) koexistiert mit dem Alkylradikal **92** aus dem ersten SET-Schritt vermutlich aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen mit den während der Reaktion gebildeten Lithiumkationen an der Metalloberfläche. Durch die Nähe der Reaktanden **87** und **92** zueinander können sie gemäß der „Rückreaktion“ im von Musick vorgeschlagenen Mechanismus unter Bildung des bis-*tertiären* Diamins **91** abreagieren. Liegt keine Phasengrenze vor, kommen sich die beiden Reaktanden nicht nah genug, die anderen in der Lösung befindlichen nukleophilen Anionen reagieren mit dem Alkylradikal zum Alkylhalogenid.



### Schema 47

Unklar war aber zunächst, warum die Reaktion mit dem völlig reinen QCD-Bromid keine chemische Umsetzung zur Folge hatte. Da, wie erwähnt, das QCD-Br vorheriger Versuche mit Triphenylphosphinoxid verunreinigt war, mußte das fehlende Einsetzen der Reaktion also an der Abwesenheit der Phosphorverbindung gelegen haben. H. Franz konnte nach systematischer Untersuchung zeigen, daß das Triphenylphosphinoxid die Rolle des DTBB als Elektronentransferreagens übernimmt.<sup>133</sup> Es ist bekannt, daß Triphenylphosphin mit elementarem Lithium unter Bruch der Phosphor-Aryl-Bindung zu Diphenylphosphinolithium

<sup>133</sup> Franz, H., *Diplomarbeit*, Universität Hannover 1999.

und Phenyllithium reagiert.<sup>134</sup> Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ist es naheliegend, daß auch  $\text{Ph}_3\text{PO}$  einem dem Triphenylphosphin entsprechenden Bindungsbruch erliegen kann. Ein Bruch der Phosphor-Aryl-Bindung hätte zur Folge, daß Phenylanionen *in situ* gebildet werden. Von diesen weiß man, daß sie analog dem *tert.*-Butyllithium mit primären Alkylhalogeniden in einem Metall-Halogen-Austausch reagieren. Damit ist die Bildung der Verbindung **91** durch folgende Reaktionssequenz zu erklären:  $\text{Ph}_3\text{PO}$  fragmentiert unter Bildung von Phenyllithium und eines resonanzstabilisierten Diphenyloxophosphinolithium. Das Phenyllithium reagiert mit dem anwesenden QCD-Bromid in einer Metall-Halogen-Austauschreaktion gemäß Schema 48 zum Produkt **91**. Im Rahmen der Arbeiten von H. Franz konnte das sich bildende Diphenylphosphinoxid nachgewiesen werden. Somit ist die Existenz von Phenylanionen sehr wahrscheinlich.<sup>135</sup>

Bei dem Versuch, die Reaktion mit dem Lithiummetall ohne Triphenylphosphinoxid, aber in Anwesenheit von DTBB durchzuführen, erhielt H. Franz zwei Produkte: zum einen das entsprechende „kombinierte“ Produkt, das Quasi-Dimer, und zum anderen das geöffnete Monomer **89**. Triphenylphosphinoxid und DTBB verhalten sich bei dieser Reaktion also ähnlich. Die Tatsache, daß sich bei der eben beschriebenen Reaktion  $\text{LiDTBB}$  bildet und in Lösung geht, spiegelt sich in der Bildung des Monomers **89** wider, welches bei der Verwendung von  $\text{Ph}_3\text{PO}$  nicht aufgetreten war. Um das oben aufgebaute Modell von einer Oberflächenreaktion aufrecht erhalten zu können, muß davon ausgegangen werden, daß die dem  $\text{LiDTBB}$  analoge  $\text{Ph}_3\text{PO}$ -Lithium-Spezies sich weniger gut löst und auf der Lithiumoberfläche eine relativ große Verweildauer hat. Dieses ist durchaus denkbar, da die vergleichende Reaktion mit DTBB nach ebenfalls 15 min nur wenig von dem Produkt **91** aber ebenfalls relativ viel von dem Monomer **89** erbrachte.

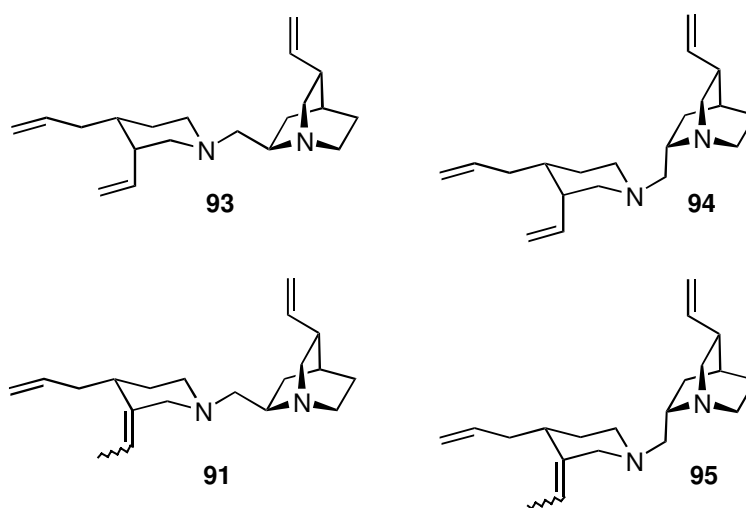


Abbildung 22

<sup>134</sup> Wittenberg, D.; Gilman, H., *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1063; Chou, T.-S.; Yuan, J.-J.; Tsao, C.-H., *J. Chem. Research (S)*, **1985**, 18.

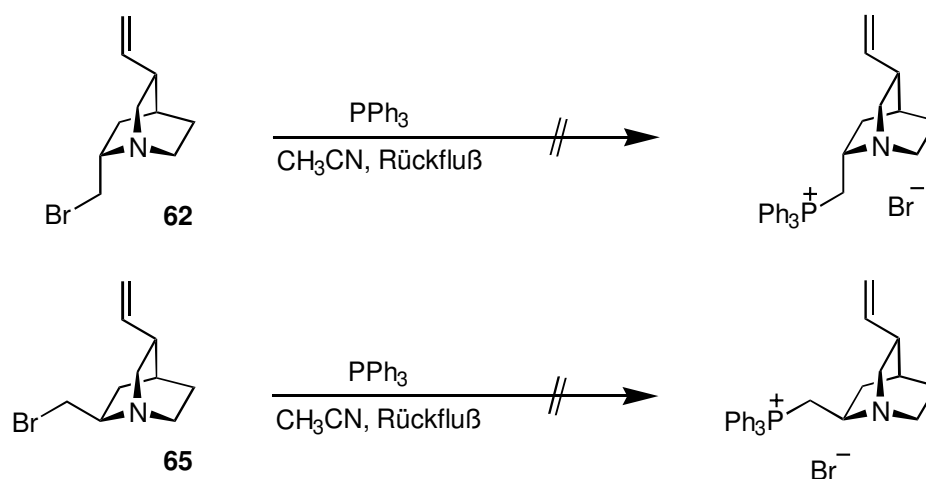
<sup>135</sup> Es ist noch nicht untersucht worden, ob Phenyllithium die Fragmentierung ebenfalls einleitet.

Die beobachtete Isomerisierung der C10-C11-Doppelbindung ist bei dieser Reaktion keine notwendige Folgereaktion. H. Franz fand, daß die Isomerisierung der letzte Schritt in der Sequenz zur Verbindung **91** sein mußte. Durch optimierte Reaktionsbedingungen konnte er gezielt die Quasi-Dimere von QCD und QCI mit isomerisierter und nicht-isomerisierter Doppelbindung erhalten. Die wichtigen Parameter dafür sind die Reaktionszeit und die eingestellte Intensität des Ultraschalls: Bei kurzer Reaktionszeit und relativ niedriger Intensität werden die Verbindungen **93** und **94** ohne Isomerisierung der Doppelbindung erhalten. Längere Reaktionszeiten und höhere Intensitäten führen entsprechend zu den Verbindungen **91** bzw. **95**.

## 6.2 Versuche zur C-C-Bindungsknüpfung über stabilisierte Carbanionen

Nachdem festgestellt worden war, daß ein Metall-Halogen austausch, der zu einem nicht weiter stabilisierten Carbanion führt, die Öffnung des Chinuclidin-Ringes verursacht und somit nicht für C-C-Bindungsknüpfungen am Chinuclidin-System zu verwenden war, wurden Möglichkeiten gesucht, das sich bildende C9-Anion durch entsprechende C9-Substituenten zu stabilisieren. Wie in Kapitel 5.3 bereits beschrieben, gelang die Einführung einer Sulfongruppe bisher nicht. Es bieten sich viele andere gute  $\alpha$ -Anionen-stabilisierende Gruppen in der Organischen Chemie an, die Reaktionsträgheit der Chinuclidin-Einheit und die fehlenden Methoden, gute stabilisierende Gruppen einzuführen, beschränken die Möglichkeiten hier allerdings erheblich.

Die naheliegende Wittig-Reaktion ist für die vorliegenden Systeme ungeeignet, da die in den Abschnitten 5.3 und 5.4 beschriebenen C9-Bromide **62** und **65** unter entsprechenden Bedingungen keine Umsetzung zu den Wittig-Salzen zeigten.

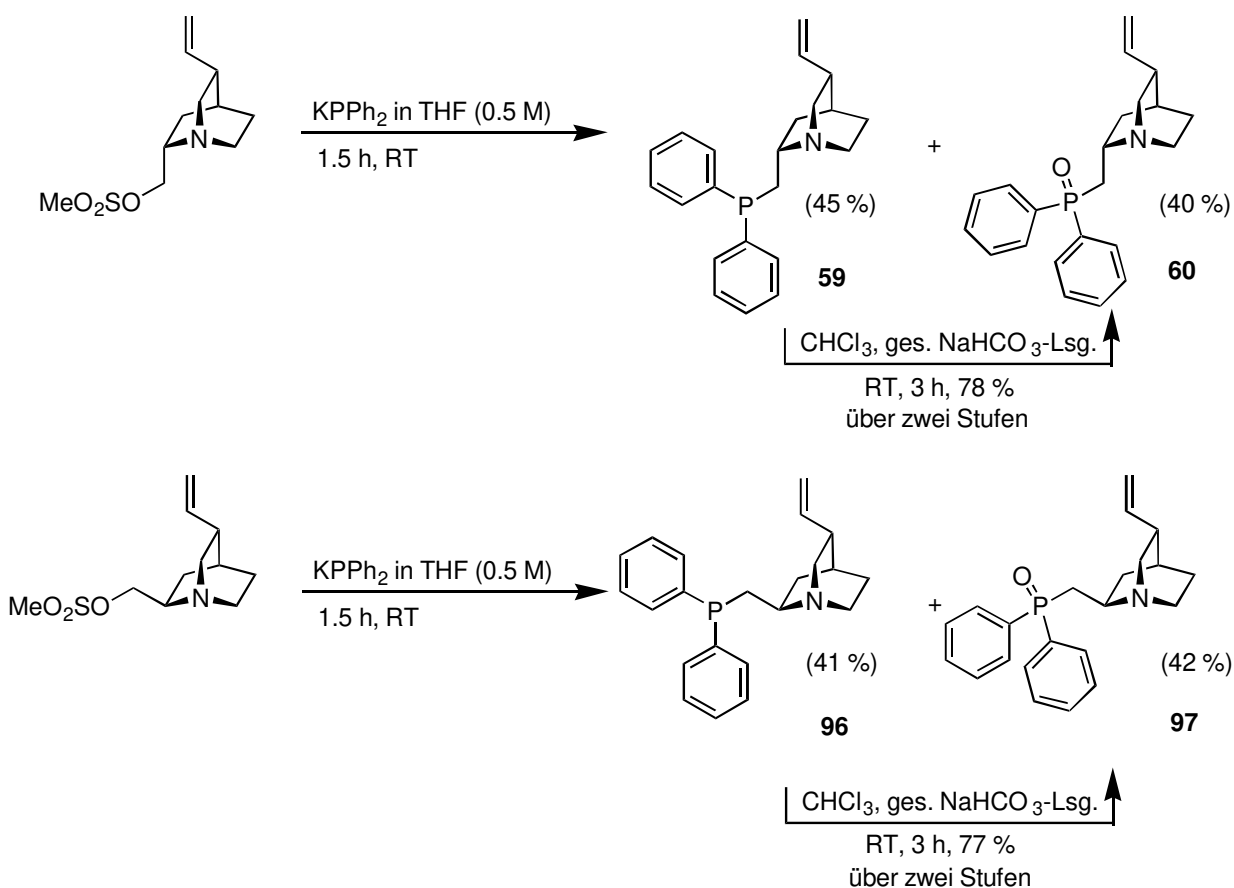


Schema 48

### 6.2.1 Diphenylphosphinoxid-stabilisierte Carbanionen

Das bereits synthetisierte Alkyldiphenylphosphin **59** (Abschnitt 5.3) stellt einen guten Vorläufer für Carbanionen bzw. Ylide dar. Bereits bei seiner Darstellung konnte auch das entsprechende Phosphinoxid **60** isoliert werden, die sich bei der wäßrigen Aufarbeitung

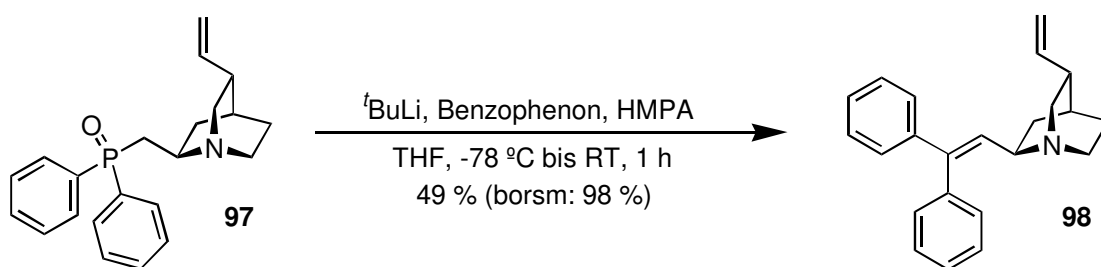
(durch Luftsauerstoff) gebildet hatten. In diesem Fall mußte die Reaktion zu den Folgeprodukten optimiert werden. QCD galt hier als Testsystem. Die  $S_N2$ -Reaktion mit  $KPPh_2$  (Schema 49) wurde anstatt unter Argon-Atmosphäre nur unter Verwendung eines mit  $CaCl_2$  gefüllten Trockenrohres durchgeführt. Dadurch hatte sich schon ein gewisser Anteil des Produktes **96** spontan zum Alkyldiphenylphosphinoxid **97** umgesetzt. Nach Behandlung der Reaktionsmischung mit ges.  $NaHCO_3$ -Lösung hatte sich das Phosphin vollständig zum Phosphinoxid umgesetzt (78 % Ausbeute über zwei Stufen).



Schema 49

Ein Alkyldiphenylphosphinoxid ist eine Literatur-bekannte  $\alpha$ -Anionen-stabilisierende Gruppe.<sup>136</sup> Zur Deprotonierung wird meistens  $nBuLi$  verwendet. Zu dem Zweck der C-C-Bindungsknüpfung wurde das in THF gelöste Phosphinoxid mit  $nBuLi$  deprotoniert und mit Benzophenon versetzt. Diese Reaktion (Eintrag „a“ in Tabelle 6.2.1) erbrachte das Dien **98** als einziges Produkt in einer Ausbeute von 24 %. Die Bildung eines „geöffneten Produktes“ konnte nicht festgestellt werden.

<sup>136</sup> Übersichtsartikel über die Wittig-Horner-Reaktion: Clayden, J.; Warren, S., *Angew. Chem.* **1996**, 108, 261.



Schema 50

Bei der Darstellung eines nicht stabilisierten C9-Carbanions wird das Chinuclidin-System sofort unter N1-C2-Spaltung das entsprechende Piperidin gebildet. Bei der Verwendung einer stabilisierenden Gruppe findet zwar wie vorgesehen keine Piperidin-Bildung statt, aber das  $\alpha$ -Anion reagiert entweder nicht vollständig ab oder aber das Carbanion wird aus irgendeinem Grund nicht vollständig gebildet. Daraufhin wurde die Reaktion unter systematischer Variation der Reaktionsparameter wiederholt durchgeführt (Tabelle 6.2.2).

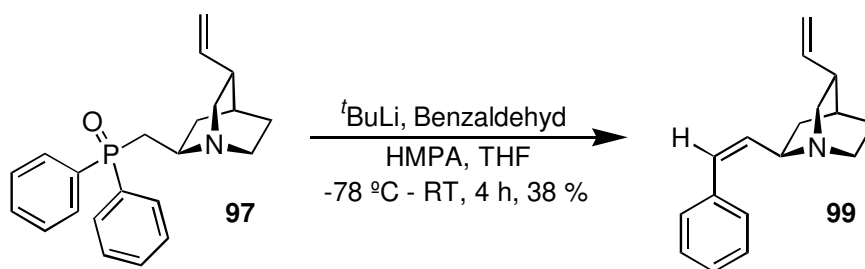
Tab. 6.2.1: Variationen der Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Verbindung 98

Reaktion <sup>A</sup>	Base	Cosolvens	Temperatur	Ausbeute
a	<i>n</i> -BuLi	-	-78 °C → RT	24 %
b	<i>n</i> -BuLi	HMPA	-78 °C → RT	28 %
c	<i>sek.</i> -BuLi	HMPA	-78 °C → RT	31 %
d	<i>tert.</i> -BuLi	-	-78 °C → -20 °C	28 %
e	<i>tert.</i> -BuLi	-	-78 °C → 0 °C	36 %
f	<i>tert.</i> -BuLi	HMPA	-78 °C → RT	49 %

<sup>A</sup> Alle Reaktionen wurden im *internal quench*-Verfahren in THF durchgeführt.

Drei Punkte sprechen trotz der nur moderaten Ausbeute für diese Methode: Erstens kann das Produkt unverändert zurückgewonnen werden, was keinen tatsächlichen Substanzverlust nach der Reaktion bedeutet (borsm: 98 %). Zweitens zeichnet sich dieses Verfahren durch eine große Vielseitigkeit aus. Viele reaktive Ketone und Aldehyde müßten sich auf diese Art an das Chinuclidin-System knüpfen lassen. Drittens schließt diese Reaktion eine Doppelbindungs-Bildung ein. Man erhält einen neuen Angriffspunkt, den man (vermutlich chemoselektiv zur *terminalen* C10/C11-Doppelbindung) transformieren kann.

Eine parallele Untersuchung mit Benzaldehyd als elektrophile Spezies erbrachte die Verbindung 99 in ähnlicher Ausbeute. Ausschließlich das *cis*-Isomer konnte bei dieser Reaktion isoliert werden. Laut GC (nach Aufarbeitung, vor säulenchromatographischer Reinigung) hatte sich das *trans*-Isomer in nur geringen Umfang gebildet (*cis/trans* = 14:1). Bei diesen Versuchen wurde ausschließlich nach dem *external quench*-Verfahren gearbeitet.



Schema 51

**Tab. 6.2.2:** Variationen der Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Verbindung **99**

Reaktion	Base	Cosolvens	Temperatur	Ausbeute
g	<i>n</i> -BuLi	-	-78 °C → 0 °C	12 %
h	<i>t</i> -BuLi	HMPA	-78 °C → RT	14 %
i	<i>n</i> -BuLi	-	-78 °C → RT	23 %
j	<i>n</i> -BuLi	HMPA	-78 °C → RT	23 %
k	<i>t</i> -BuLi	HMPA	-78 °C → RT	38 %

<sup>A</sup> Alle Reaktionen wurden in THF, Reaktionen g-h im *internal quench*- und Reaktionen i-k im *external quench*-Verfahren durchgeführt.

### 6.2.2 Sulfongruppen-stabilisierte Carbanionen

Die o. a. Reaktionen stellen nach der Cyanierung (Abschnitt 5.6) eine Möglichkeit der C-C-Bindungsknüpfung dar, die sich durch ihre große Vielseitigkeit auszeichnet. Die Einführung des stabilisierenden Substituenten an C9 in das Chinuclidin-System gelang in guten Ausbeuten, die Wittig-ähnliche Reaktion selbst verläuft in moderater Ausbeute.

Eine Variation in der stabilisierenden Gruppe könnte den Reaktionsverlauf positiv beeinflussen. Es ist bekannt, daß eine Phosphonsäureester-Gruppe das  $\alpha$ -Proton erheblich stärker acidifiziert. Die Einführung einer solchen Gruppe mittels Diethylphosphit als Nukleophil (nach der Methode für das Diphenylphosphin, Kapitel 5.3) gelang aber nicht. Das Phosphoratom hatte sich gerade bei den Arbeiten um die nukleophile Substitution oft als erfolbringend erwiesen. Dabei wurden allerdings immer Aryl-substituierte Phosphorverbindungen eingesetzt. Durch das Ersetzen der Arylgruppen durch Ethoxygruppen fehlt die  $\pi$ -Akzeptor-Eigenschaft der Phenyl-Ringe, die dem Phosphoratom eine notwendige Rückbindung (siehe Abschnitt 5.3) im stärkeren Maße ermöglichen.

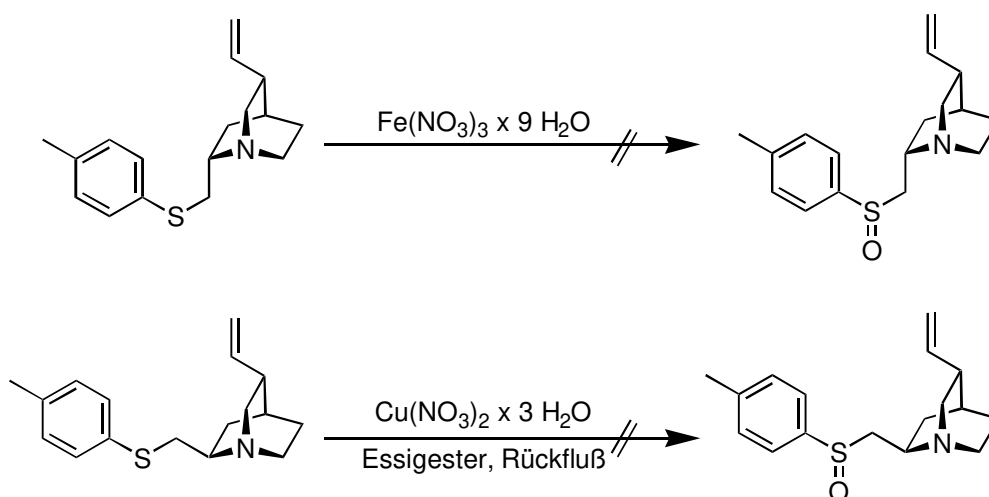
Aus diesem Grunde wurde die Idee zur Einführung einer Sulfoxid oder Sulfongruppen (vgl. Abschnitt 5.3) erneut aufgegriffen. Sulfongruppen sind eine der stärksten Anionen-stabilisierenden Gruppen in der Organischen Chemie; sie lassen sogar unter bestimmten



Bedingungen die Bildung eines Dianions zu.<sup>137</sup> Eine Möglichkeit zur Darstellung von Sulfoxiden und Sulfonen beruht auf der Einführung von Thioverbindungen (vgl. Abschnitt 5.3) mit anschließender Oxidation des Schwefels.

Durch die chemischen Eigenschaften des QCI- und QCD-Systems sind einige Oxidationswege nicht begehbar. So scheiden Peroxyverbindungen wie Oxiran, mCPBA, Peressigsäure,  $\text{H}_2\text{O}_2$  als Oxidationsmittel aus, da diese das Stickstoffatom unter Bildung eines N-Oxids oxidieren. Es gibt unseres Wissens nach in der Literatur keine Methode, um einen  $\beta$ -Aminothioether in sein Sulfon zu überführen, bei dem ein *tertiäres* Stickstoffatom beteiligt ist.

Als eine mögliche Methode wurden die Verfahren von Firouzabadi *et al.*<sup>138</sup> angesehen. Sie verwenden Eisen(III)nitrat-nonahydrat in Abwesenheit eines Lösungsmittels bzw. das entsprechende Kupfersalz in einem polaren Lösungsmittel wie Essigester bei RT.



Schema 52

Beide Methoden führten beim QCI- bzw. QCD-System nicht zum gewünschten Sulfon oder Sulfoxid.<sup>139</sup> Als ein möglicher Erklärungsansatz kann die Tatsache angegeben werden, daß sowohl Eisen(III)- als auch Kupfer(II)-Kationen durch  $\beta$ -Amino-thioether komplexiert werden können. Eventuell liegt in dieser Komplexbildung der Grund für eine verringerte Oxidationskraft des Eisen- bzw. Kupfernitrats (vgl. Kapitel 7). Die beobachtete Zersetzung könnte ebenfalls mit der Bildung verschiedenster Komplexe zusammenhängen. Aus Mangel an entsprechend erfolgversprechenden Methoden wurde die Oxidation des Thioethers für die Bildung des Sulfons als ungeeignet angesehen.

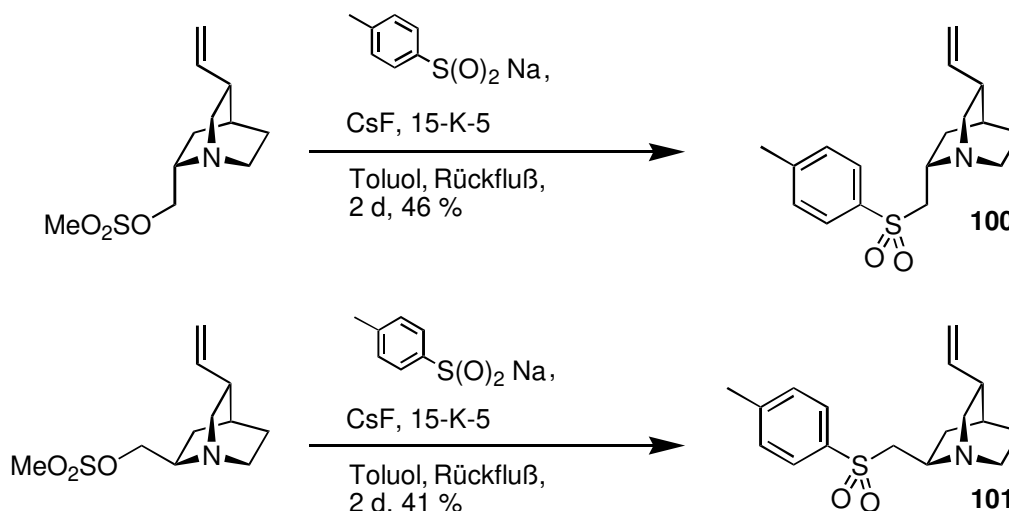
Nachdem die Anwesenheit von CsF die nukleophile Substitution der Mesylate durch das Cyanid-Anion ermöglichte hatte (Abschnitt 5.6), sollte nun versucht werden, ein

<sup>137</sup> Über die Struktur der Sulfonyl-Carbanionen und deren Reaktionen: Simpkins, N. S., *Sulphones in Organic Chemistry*, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 10, Pergamon Press, 100-109.

<sup>138</sup> Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Zolfigol, M. A., *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1179-1187.

<sup>139</sup> In beiden Fällen wurde eine sofortige Schwarzfärbung der Reaktionsmischung beobachtet, die mit einer Zersetzung einherging. Eine vollständige Umsetzung war jeweils nach 18 h nicht beobachtet worden. Dabei hatten sich weder die N-Oxide noch die gewünschten Sulfone gebildet.

entsprechendes Sulfinat durch die gleiche Methode an C9 einzuführen. Die Reaktionsparameter, die für die Cyanierung ausgearbeitet wurden, wurden mit einer einzigen Adaption bei dieser Reaktion übernommen: Da das Natriumsalz der *p*-Methylphenylsulfinsäure eingesetzt wurde, mußte 15-K-5 (statt 18-K-6) verwendet werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen ließen sich sowohl das QCI- als auch das QCD-Mesylat in die entsprechenden Sulfone **100** und **101** überführen.



Schema 53

Die Ausbeuten für die Sulfone lagen mit etwa 46 % für QCI (borsm: 83 %) und 41 % für QCD (borsm: 80 %) in der gleichen Größenordnung wie die ersten Cyanierungsversuche mit CsF.<sup>140</sup> Ähnliche Ausbeuten konnten im Falle der Cyanierung durch Verwendung von CsF und 18-K-6 in besserer Qualität erhöht werden. Dieses könnte hier ebenfalls möglich sein.

#### Fazit:

Zur Etablierung neuer C-C-Bindungen an C9 des QCI-/QCD-Systems wurden verschiedene Methoden untersucht. Die Art der Vorläufer für diese Reaktion wurde durch die besonderen Eigenschaften des Systems auf diejenigen beschränkt, die durch die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit vorab erarbeitet worden waren.

Ein Metall-Halogen austausch hat die Bildung eines sehr instabilen Carbanions zur Folge, welches sich durch eine Eliminierung zum Piperidinderivat stabilisiert. Verwendet man elementares Lithium und bietet den Reaktanden damit eine Oberfläche, erhält man ausschließlich das bis-*tertiäres* Diamin **91**, das über ein intakten Chinuclidin-Ring und eine Piperidin-Einheit verfügt. Diese Untersuchungen zeigen die Grenzbereiche der am intakten Chinuclidinsystem durchführbaren Reaktionen auf und eröffnen darüberhinaus einen neuen Zugang zu mehrfach substituierten enantio- und diastereomerenreinen Piperidinen.

<sup>140</sup> Nach 2 d schien sich laut GC nichts mehr am Edukt/Produkt-Verhältnis zu ändern. Daher wurden die Reaktionen aufgearbeitet, obwohl die Reaktion noch nicht vollständig abgelaufen war. Bei orientierenden

Die Diphenylphosphine von QCI und QCD konnten sehr leicht und effizient in die entsprechenden Phosphinoxide überführt werden. Diese lassen sich deprotonieren und reagieren in einer Wittig-Horner-Reaktion mit Carbonylsystemen zu Olefinen.

Nach der Methode für die Cyanierung (Kapitel 5.6) konnte eine Sulfongruppe an C9 etabliert werden. Die Ausbeuten sind dabei noch optimierungsfähig. Die moderaten Ausbeuten werden aber durch den großen Nutzen dieser Verbindung mehr als kompensiert. Durch die Sulfone von QCI und QCD hat man neben dem Nitril eine Substanz, die als Leitstruktur für viele weitere interessante Systeme gelten kann. Erhält man durch das Phosphinoxid weitreichenden Zugang zu Olefinen, so wird die Chemie der Sulfone nicht nur auf eine Alkylierung/Eliminierung beschränkt. Die Sulfongruppe ist eine unter vielen Bedingungen inerte Funktion, die ebenso viele unterschiedliche Transformationen zulässt wie eine Carbonylgruppe.<sup>137</sup>

---

Versuchen wurde beobachtet, daß ein vollständiger Umsatz erst nach 6 bis 8 d erfolgt (Qualität von 15-K-5 war fraglich). Dabei sinkt die Ausbeute vermutlich aufgrund der hohen Temperaturen.

## 7 Untersuchung der Oxidation an C9

In Abschnitt 1.2.2 wurde darauf hingewiesen, daß die entsprechenden (an C9) oxidierten Spezies eine starke Neigung haben, am benachbarten Zentrum C2 zu epimerisieren. Alle bisher voll- und halbsynthetischen Darstellungen der  $\alpha$ -Aminosäure **27** führten zwangsläufig zu einem 1:1-Epimerengemisch. Das bedeutet, daß im letzten Schritt 50 Prozent der gesamten Ausbeute verworfen werden müßten, es sei denn, das gewünschte Epimer wird abgetrennt und der Rest wird durch Epimerisierung in das richtige Stereoisomer überführt.

Eine weitere Schwierigkeit ist der vermeintlich letzte Schritt zur Darstellung der Säure, die Oxidation des nach Cyclisierung zum Chinuclidin erhaltenen Vorläufers. Aus diesem Grund wurde bei den verschiedenen in der Literatur bekannten Synthesen die Carbonylgruppe von vornherein mitgebracht<sup>42</sup> oder es wurden Transformationen an *Cinchona*-Alkaloiden<sup>31, 37, 39</sup> durchgeführt, die automatisch zum Aldehyd **28** oder zur Säure **27** führten. Eine erfolgreiche Oxidation des C9-Kohlenstoffatoms der 2-Hydroxymethylchinuclidine ist unseres Wissens in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

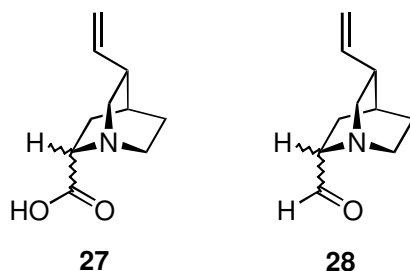


Abbildung 23

In der vorliegenden Arbeit konnten zahlreiche Verbindungen dargestellt werden, die alle enantio- und diastereomerenrein vorliegen. Das war möglich, weil eine Epimerisierung durch die ausschließliche Verwendung von nicht-oxidativen Syntheseschritten vermieden wurde. Weil die Erarbeitung von geeigneten Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung sich als herausfordernd erwiesen hatte, wurde die Oxidation an C9 parallel untersucht. Die entsprechenden Carbonyle erleiden zwar Epimerisierung, zur langfristig geplanten Synthese von unnatürlichen *Cinchona*-Alkaloiden sind sie aber sehr gut geeignet.<sup>141</sup> Außerdem hätte man nach Derivatisierung der C10-C11-Doppelbindung einen Zugang zu zahlreichen pharmakologisch interessanten unnatürlichen Aminosäuren.

In der Literatur<sup>37, 42</sup> ist in bezug auf die Oxidation zur Aminosäure **27** ausschließlich die Oxidation des Aminoaldehyds **28** mit  $\text{Ag}_2\text{O}$  bekannt.<sup>142</sup> Eine Darstellung aus dem entsprechenden Aminoalkohol wurde vermieden. Prelog gelang die Darstellung der Aminosäure **27** durch Behandlung des Naturstoffes Cinchonamin mit dem Jones-Reagens. Andere Oxidationsmittel sind in diesem Zusammenhang nicht in der Literatur beschrieben worden. Da die Ausbeuten an der gewünschten Aminosäure bei allen vorgestellten Synthesen

<sup>141</sup> Eine Oxidation, die zu enantio- und diastereomerenreinen Produkten führt, wurde wegen eventuell eintretender Nachbargruppeneffekte (seitens des Stickstoffatoms) für möglich gehalten.

<sup>142</sup> Der Aldehyd wurde im Zuge des Aufbaus des Chinuclidin-Gerüsts ohne Oxidationsschritt direkt erhalten.

nur mäßig sind, sollte untersucht werden, ob mit den heutigen, modernen Oxidationsverfahren die Aminosäure **27** aus den Aminoalkoholen QCI und QCD effizienter gewonnen werden kann.

Dabei wurden sowohl die direkte Oxidation zur Säure als auch die stufenweise Oxidation über den Aldehyd als mögliche Wege berücksichtigt. Die Schwierigkeit, Alkaloide zu oxidieren, ist durch die Anwesenheit des elektronenreichen Stickstoffatoms begründet und schon lange bekannt. Aus diesem Grund ist es häufig notwendig, für das Erhalten von guten Ausbeuten viele verschiedene Oxidationsverfahren auf ihre Eignung hin zu untersuchen.<sup>143</sup> Im Folgenden wird die Anwendung der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Methoden, nach den gemeinsamen Mechanismen geordnet, beschrieben.

Paquette<sup>144</sup> gibt als die am besten geeignete Oxidationsmethode für einen  $\beta$ -Aminoalkohol die Oppenauer-Woodward-Reaktion mit Benzophenon als Hydrid-Akzeptor an. Deshalb wurden Oxidationen durch eine Dehydrierung als erstes behandelt. Weiterhin wurden Perverbindungen, Chrom(VI)-Verbindungen, Silber(I)-Salze, DMSO-Methoden, Schwefeltrioxid-Verfahren, das Dess-Martin-Reagens und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxid (TEMPO) auf die Anwendbarkeit bei QCI und QCD untersucht.

### 7.1 Versuche zur Oxidation mit Hydridakzeptoren

Woodward gelang es 1945<sup>145</sup>, die Oxidation von Chinin und Chinidin zu Chininon bzw. Chinidinon durch die Verwendung von Benzophenon quantitativ durchzuführen. Dabei hat Benzophenon die Funktion als Hydrid-Akzeptor und wird im Reaktionsverlauf selbst zum sekundären Alkohol reduziert. Als Base benutzten die Autoren  $t$ BuOK. Diese Methode wurde bei QCI angewendet. Selbst nach einer Reaktionszeit von 2 d (Benzol, Rückfluß) konnte kein Umsatz beobachtet werden. Der Austausch des Lösungsmittels zu Toluol, um höhere Reaktionstemperaturen erreichen zu können, brachte keine Änderung.<sup>146</sup> M. Zohri<sup>147</sup> ersetzte in seinen Arbeiten zur Oxidation der *Cinchona*-Alkaloide das Benzophenon durch Fluorenon und erzielte damit quantitative Ausbeuten. Dabei nutzte er die Antiaromatizität des Fluorenons und die geringere sterische Hinderung als Triebkraft. Diese Änderung in der Vorschrift brachte bei QCI keinen Erfolg. Ein Umsatz war nach einer Reaktionslaufzeit von 3 d nicht zu erkennen.

<sup>143</sup> Für die Oxidation von Yohimbine zu Yohimbinon wurden allein von einer Arbeitsgruppe sechs verschiedene, verwandte DMSO-Methoden mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen untersucht, Albright, J. D.; Goldman, L., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2416.

<sup>144</sup> Paquette, L. A., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York **1995**.

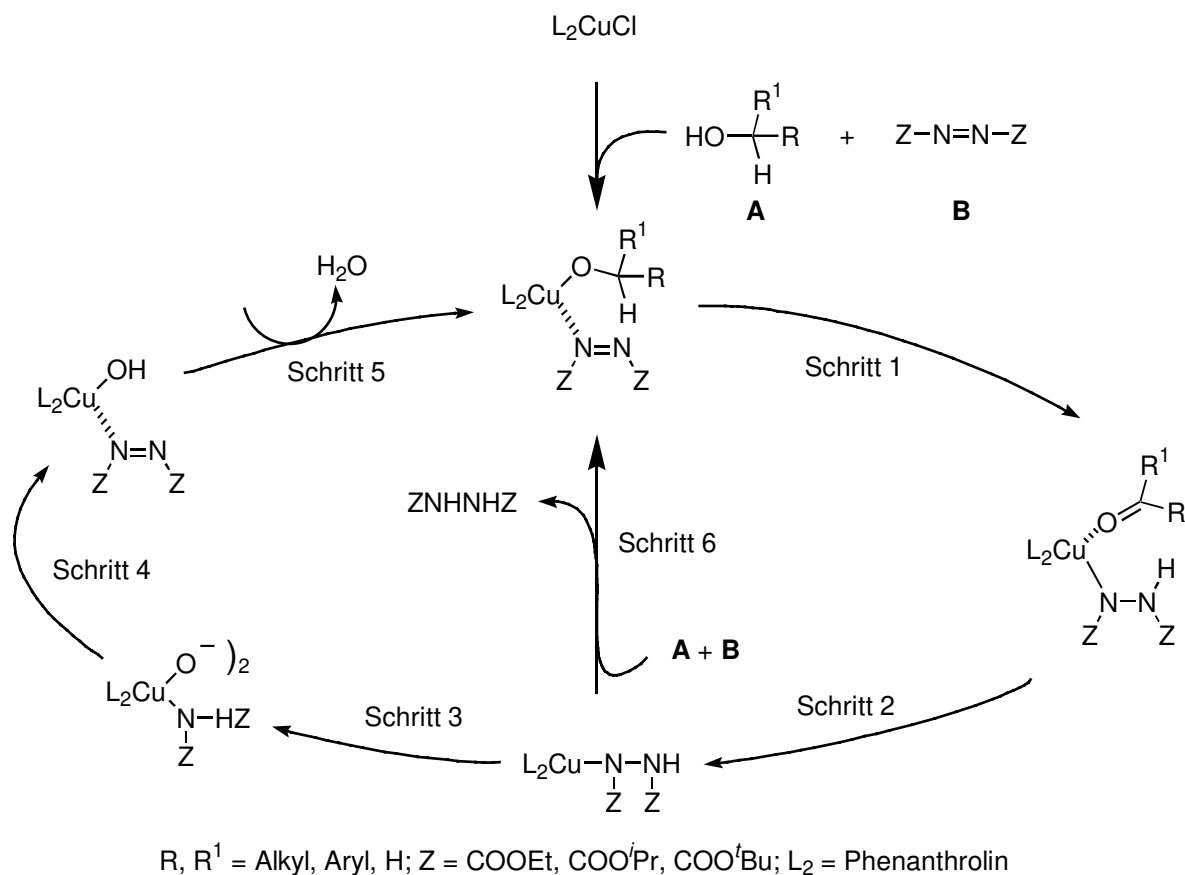
<sup>145</sup> Woodward, R. B.; Wendler, N. E.; Brutschy, F. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1425.

<sup>146</sup> In einem Blindversuch (Chinin wurde nach der bestehenden Vorschrift in 70 %iger Ausbeute in Chininon überführt) wurde sich von der Qualität des Benzophenons und der Base überzeugt.

<sup>147</sup> Zohri, M., *Dissertation*, Universität Hannover 1999.

In den nächsten Experimenten wurde versucht, den Hydridtransfer zu erleichtern, indem nicht die freien Alkohole, sondern die Silyl-geschützten Verbindungen eingesetzt wurden. Als Elektronendichte erhöhende Silylverbindung wurde dazu die TBDPS-Gruppe verwendet. Weder mit Benzophenon (in Benzol und auch Toluol) noch mit Fluorenon (in Benzol und auch Toluol) konnte eine Umsetzung beobachtet werden.

Markó beschrieb von 1996 bis 1998 drei neuartige katalytische Oxidationsmethoden. In zwei von diesen bediente er sich der Hydrid-Akzeptor-Eigenschaft von Azoverbindungen. Diese Verfahren zeichneten sich seinen Ergebnissen nach durch die große Toleranz gegenüber vielen Funktionsgruppen aus.<sup>148</sup> In dem hier untersuchten Verfahren<sup>149</sup> setzte Markó CuCl, Phenanthrolin als Ligand, DEAD und Luftsauerstoff ein. Als Mechanismus für diese Reaktion gibt er den in Schema 54 aufgezeigten Katalysekreislauf an.



Schema 54

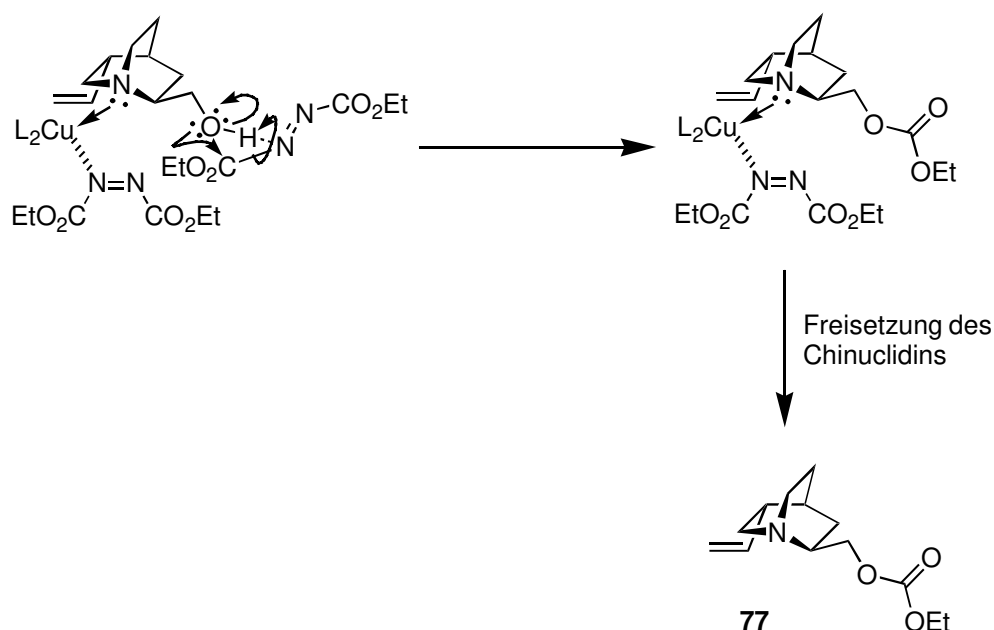
Der Einsatz von 5 mmol% CuCl, Phenanthrolin und DEAD hatte bei der Anwendung auf QCI die Bildung des gemischten Carbonates **77** in sehr niedriger Ausbeute zur Folge.<sup>150</sup> Die

<sup>148</sup> Dadurch gelang es ihm auch, den  $\beta$ -Aminoalkohol N,N-Dibenzyl-2-amino-3-methyl-alkohol zum entsprechenden Aldehyd in einer Ausbeute von 91 % umzusetzen.

<sup>149</sup> Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J., *Science* **1996**, 274, 2044-2046.

<sup>150</sup> Bei der Reaktion hatten sich laut GC nach 8 h lediglich 10 % umgesetzt.

Verwendung von 10 mol% CuCl und Phenanthrolin und ein Überschuß an DEAD<sup>151</sup> führten zu dem Epimerengemisch des gewünschten Aldehyds in Spuren. Das Hauptprodukt allerdings war wieder das gemischte Carbonat **77**.

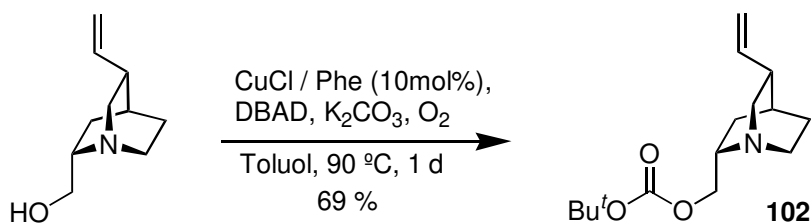


Schema 55

Sind bereits drei Koordinationsstellen beim Kupfer(I)-Kation besetzt, konkurrieren das *tertiäre* Stickstoff- und das Sauerstoffatom um die letzte Koordinationsstelle. Aus Kapitel 4 ist bereits bekannt, daß das Chinuclidin-Stickstoffatom sehr basisch und nukleophil ist. Es besteht also die Möglichkeit, daß eine bei dem Mechanismus von Markó geforderte O-Cu-Bindung nicht existiert. Grund dafür könnten die in Abschnitt 5.4 angesprochenen intermolekularen H-Brücken sein. Die Azoverbindung ist auch in der Lage, H-Brücken mit einer Hydroxylgruppe auszubilden. Ersetzt diese Azoverbindung das zweite Chinuclidin-Molekül zur Ausbildung der H-Brücken, so ist das C9-Sauerstoffatom automatisch an das reaktive Carbamatzentrum herangeführt worden (Schema 56).

Schon bei der Mitsunobu-Reaktion war dieses Produkt als Nebenprodukt angefallen (Abschnitt 5.5). Bei der versuchten Oxidation nach Markó war es das Hauptprodukt, das in einer Ausbeute von 72 % isoliert werden konnte. Markó hatte die Bildung einer entsprechenden Verbindung ebenfalls beobachtet. Diese Nebenreaktion hatte er durch Verwendung von DBAD völlig zurückdrängen können. Die obige Reaktion wurde daraufhin mit DBAD (1.2 eq) wiederholt. Alle anderen Parameter wurden beibehalten. Selbst bei der Verwendung der so sterisch anspruchsvollen Azoverbindung konnte der Aldehyd nur in Spuren erhalten werden. Als Hauptreaktion ergab sich die Bildung des gemischten Carbonates **102**; das blieb auch bei Änderung anderer Reaktionsparameter (niedrigere Temperaturen, Variation der DBAD-Menge, Variation der CuCl- und Phenanthrolin-Menge).

<sup>151</sup> Markó beschrieb in seiner Arbeit, daß ein Überschuß von DEAD (120 mol%) bei schwierig zu oxidierenden Systemen die Ausbeute an dem gewünschten Aldehyd erheblich erhöhen kann.



Schema 56

Markó beschrieb in seinen Arbeiten, daß anstatt DEAD auch das entsprechende Hydrazin als Hydrid-Akzeptor in die Oxidation eingesetzt werden kann. Bei der Anwendung dieses Verfahrens konnte ebenfalls ausschließlich das gemischte Carbonat **77** (79 %) erhalten werden.

Die Triebkraft zur Bildung des entsprechenden Carbonates war in jedem Fall offenbar so groß, daß die Oxidation des Alkohols zurückgedrängt worden war. Aus diesem Grund wurde dieser Ansatz zur Oxidation von QCI an C9 als ungeeignet befunden und nicht weiter untersucht.

## 7.2 Versuche zur Oxidation mit Perverbindungen

Nach den negativen Ergebnissen der Versuche mit Hydrid-Akzeptoren wurde der Mechanismus zur Oxidation geändert.

In der Literatur ist die Verwendung von Bariumpermanganat<sup>152</sup> für die Oxidation von Chinin beschrieben.<sup>153</sup> Diese Methode wurde zuerst an Chinin selbst durchgeführt, um die Bariumverbindung in seiner Qualität zu prüfen (Ausbeute 64 %). Danach wurde dieses Verfahren auf QCD angewendet. Dabei konnte kein Umsatz festgestellt werden.<sup>154</sup>

Bariumpermanganat wurde in der nächsten Versuchsreihe durch Kaliumpermanganat ersetzt. Die Verwendung von 1.4 eq, 2 eq und 12 eq hatten bei RT unter neutralen Bedingungen keinen Umsatz zur Folge. Von W. Braje wurde die Methode von Forst und Böhringer<sup>155</sup> auf Chinin übertragen. Dabei wurde das Produkt einer Doppelbindungsspaltung und anschließender Oxidation an C10 erhalten (Schema 57). Der entstandene  $\beta$ -Aminosäureester **103** verfügt über die freie C9-Hydroxygruppe, die also keine Oxidation erlitten hatte. Eine die Reduktion von Permanganat beschleunigende Zugabe von Säure schied bei der Reaktion mit QCD also wegen Selektivitätsproblemen aus.

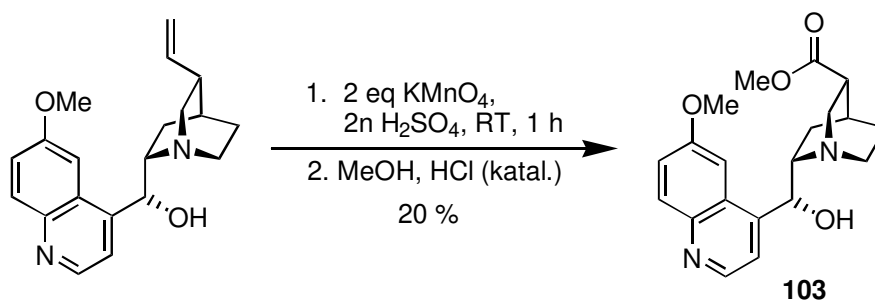
<sup>152</sup> Fatiadi, A. J., *Synthesis* **1987**, 85.

<sup>153</sup> Firouzabadi, H.; Mottghinejad, E.; Seddighi, M., *Synthesis* **1989**, 379.

<sup>154</sup> Die Reaktion wurde für 2 d unter Rückfluß erhitzt (Acetonitril als Lösungsmittel).

<sup>155</sup> Forst, C.; Böhringer, C., *Chem. Berichte* **1882**, 15, 1659.





Schema 57

Stattdessen wurde nach einer Vorschrift von Sargent und Sala<sup>156</sup> eine Phasentransferkatalysierte Reaktion mit Tetra-*n*-butylammoniumpermanganat (TBAP) in Pyridin bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Selbst die PTC-Reaktion, die durch das hohe chemische Potential der Reaktanden an der Phasengrenzfläche äußerst begünstigt ist, erwies sich in diesem Fall als ungeeignet.

Als letzte Perverbindung wurde Tetraisopropylammoniumperruthenat (TPAP) für diese Zwecke untersucht.

Nach der Vorschrift von Ley und Griffith<sup>157</sup> wurde als Cooxidans NMO (10 mol% TPAP) eingesetzt. Als Lösungsmittel wurde ein Acetonitril/Dichlormethan-Gemisch (10 % CH<sub>3</sub>CN in DCM mit 4 Å MS) verwendet. Bei dieser Reaktion konnte ausschließlich das entsprechende N-Oxid aus QCD isoliert werden. Aufgrund der ausgeprägten Instabilität des Aldehyds wurde direkt nach Ablauf der Reaktion eine (Kugelrohr-)Destillation durchgeführt. Diese Änderung der Aufarbeitung hatte auch nicht die Isolierung des gewünschten Produktes zur Folge. Der Wechsel des Cooxidans von NMO zu Luftsauerstoff nach einer Vorschrift von Markó<sup>158</sup> verhinderte zwar die N-Oxid-Bildung, hatte aber ebenfalls keine weitere Umsetzung zur Folge.

Andere Perverbindungen wurden für diese Reaktion nicht getestet, weil bei den meisten Reagentien laut der jeweiligen Autoren eine N-Oxid-Bildung bei Anwesenheit von *tertiären* Aminen erwartet werden kann.

### 7.3 Versuche zur Oxidation durch DMSO-Methoden

Einige sehr milde Methoden, Alkohole selektiv zu Aldehyden zu oxidieren, basieren auf dem DMSO-DCC-Verfahren (DCC = Dicyclohexylcarbodiimid) von Pfitzner und Moffatt.<sup>159</sup> In jeder verwandten Methode wird DMSO durch eine elektrophile Spezies aktiviert. Diese aktive Form reagiert dann selektiv mit dem Alkohol zu einem Intermediat, das durch Behandlung mit Base den Aldehyd bildet. Als DMSO aktivierendes Elektrophil können

<sup>156</sup> Sala, T.; Sargent, M. V. J., *Chem. Soc., Chem. Comm.* **1978**, 253.

<sup>157</sup> Übersichtsartikel: Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P., *Synthesis* **1994**, 639-666.

<sup>158</sup> Urch, C. J.; Brown, S. M.; Markó, I. E.; Giles, R. R.; Tuskazaki, M., *PCT Int. Appl.* WO 9851654 A1.

<sup>159</sup> Pfitzner, K. E.; Moffat, J. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5661, 5670.

Essigsäureanhydrid,<sup>143</sup> Trifluoressigsäureanhydrid,<sup>160</sup> der Pyridin•SO<sub>3</sub>-Komplex<sup>161</sup> und Oxalylchlorid<sup>162</sup> dienen. Die Triebkraft der Reaktionen sind die jeweilig gebildeten Produkte der Oxidantien (bei DCC: Bildung eines Harnstoffderivates,<sup>163</sup> bei Oxalylchlorid; CO/CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, HCl).

Für die Oxidation von QCI und QCD wurden Trifluoressigsäure, der Pyridin•SO<sub>3</sub>-Komplex und Oxalylchlorid als aktivierende Hilfsstoffe eingesetzt.

Die Reaktion mit Trifluoressigsäure und Pyridin•SO<sub>3</sub> wurden nach den Vorschriften von Kametani,<sup>164</sup> die Aktivierung mit Oxalylchlorid nach Rapoport<sup>165</sup> durchgeführt. Alle drei Methoden hatten prinzipiell das gleiche Resultat ergeben. Nach Zugabe der Base wurde ein starker Geruch von DMS wahrgenommen, der Aldehyd konnte aber nicht isoliert werden.

Standardmäßig wird diese Reaktion bei -78 °C durchgeführt. Dabei wird das Oxalylchlorid bei dieser Temperatur einer Lösung von DMSO zugegeben. Der anschließend zutropfende Alkohol reagiert meistens innerhalb von 3 h zum reaktiven Intermediat. Um sicher zu gehen, daß mit der Zugabe von NEt<sub>3</sub> die Reaktion zum Intermediat nicht zu früh abgebrochen worden war, wurde die Reaktionszeit vor Zugabe der Base verlängert. Zahlreiche Variationen (Änderung der Reaktionszeit, -temperatur und Konzentration) führten zu keiner nachweisbaren Bildung des gewünschten Produktes. In einigen Fällen konnte ein Startfleck auf der DC detektiert werden, der aber nicht isoliert werden konnte.<sup>166</sup> Es wird vermutet, daß eine entstehende elektrophile Schwefel-Spezies<sup>167</sup> bei der DMSO-Oxidation auf das Stickstoffatom fehlgeleitet worden ist.<sup>168</sup> Nach Hydrolyse bei der wäßrigen Aufarbeitung dieser intermediär gebildeten Verbindung könnte es auf diese Weise zur Rückbildung des Eduktes gekommen sein.

Auch die Verwendung des quartären Ammoniumsalzes **104** als Edukt führte in der Swern-Oxidation nicht zur Umsetzung.

<sup>160</sup> Yoshimura, J.; Sato, K.; Hashimoto, H., *Chem. Lett.* **1977**, 1327; Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329.

<sup>161</sup> Parikh, J. R.; von E. Doering, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.

<sup>162</sup> Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.

<sup>163</sup> Moffatt, J. G., *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1909.

<sup>164</sup> Kametani, T.; Kanaya, N.; Hino, H.; Huang, S.-P.; Ihara, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1981**, 3168-3175.

<sup>165</sup> Petersen, J. S.; Fels, G.; Rapoport, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4539-4547.

<sup>166</sup> Dabei könnte es sich auch um das „Folgeprodukt“ des Aldehyds handeln. Uskokovic bezeichnete das „Folgeprodukt“ als glasiges Polymer, aus dem er den Aldehyd nur in sehr geringen Mengen reisolieren konnte, siehe Fußnote 42.

<sup>167</sup> Der Mechanismus der DMSO-Oxidation verläuft über ein Schwefelkation, welches vom zu oxidierenden Alkohol nukleophil angegriffen wird.

<sup>168</sup> Vgl. Ergebnisse bei Methylierung und O-Sulfonylierung, Abschnitte 5.1 und 5.2.

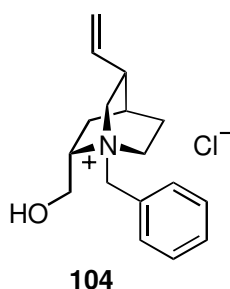
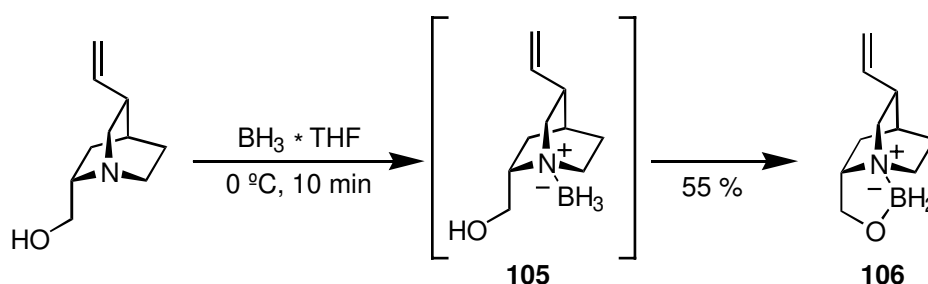


Abbildung 24

Die Schützung des Stickstoffatoms als N-Boran **105** führte spontan zur Bildung des Borats **106**, das, bei Einsatz in die Oxidation nach Swern, ebenfalls nicht das gewünschte Produkt lieferte.

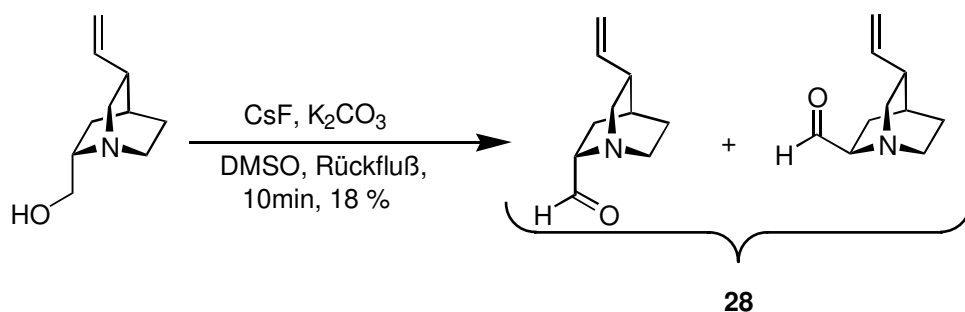


Schema 58

Ermutigt durch den Erfolg der Verwendung von CsF gerade bei erschwerten  $S_N2$ -Reaktionen, wurde eine Variante der DMSO-Oxidationen noch einmal aufgenommen. Bei der Kornblum-Oxidation<sup>169</sup> handelt es sich ebenfalls um eine  $S_N2$ -Reaktion. Anders als bei der oben beschriebenen Swern-Reaktion greift allerdings nicht der Alkohol ein Schwefelkation an, sondern es erfolgt die Substitution des Mesylates der zu oxidierenden Substanz durch DMSO. Das während dieser Reaktion vorhandene  $\text{NaHCO}_3$  setzt das entsprechende Intermediat *in situ* zum Aldehyd um. Auf diese Weise sind bisher nur leicht zugängliche, z. B. benzyliche Aldehyde dargestellt worden. DMSO hat eine wenig ausgeprägte Nukleophilie und müßte somit für ein so anspruchsvolles Zentrum wie C9 an QCI und QCD daher ungeeignet sein. Ein entsprechender Blindversuch<sup>170</sup> (QCI-Mesylat wurde in Anwesenheit von  $\text{NaHCO}_3$  in DMSO auf 160 °C für 2 h erhitzt) führte auch tatsächlich nicht zu einem Reaktionsumsatz. Bereits für die Cyanierung (Abschnitt 5.6) war CsF als das entscheidende Hilfsmittel erfolgreich eingesetzt worden. Der Mechanismus der Aktivierung ist noch nicht vollständig untersucht worden (Erklärungsansätze wurden im Abschnitt 5.6 diskutiert). Die Verwendung von CsF in der Kornblum-Oxidation führte zur vollständigen Umsetzung des Mesylates. Die beiden epimeren Aldehyde **28** waren die einzigen Produkte dieser Reaktion (Schema 59).

<sup>169</sup> Kornblum, N.; Powers, J. W.; Anderson, G. J.; Jones, W. J.; Larson, H. O.; Levand, O.; Weaver, W. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6562; Kornblum, N.; Jones, W. J.; Anderson, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4113.

<sup>170</sup> Nach einer Vorschrift von Coles, L.; Polgar, N., *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1412-1419.



Schema 59

Bereits nach 10 min konnte jedoch die Bildung von Folgeprodukten beobachtet werden.<sup>171</sup> Durch eine säulenchromatographische Reinigung konnten die Aldehyde nicht erhalten werden. Durch die Verwendung von nur 2.5 eq DMSO<sup>172</sup> wurden die C9-Aldehyde mittels einer Kugelrohrdestillation in 18 %iger Ausbeute in reiner Form erhalten.<sup>173</sup> Auch in reiner Form bildeten sich nach etwa 1 h Folgeprodukte. Es wäre daher sinnvoll, die Aldehyde gleich *in situ* weiter zur Säure zu oxidieren. Dieses wurde in einem Ansatz versucht.<sup>174</sup> Gemäß der Literatur erweist sich NaClO<sub>2</sub> als das Oxidationsmittel der Wahl. Das in der Reaktionsmischung bereits vorhandene DMSO ist notwendig für das Gelingen der Weiteroxidation. Das Ergebnis war die Bildung eines komplexen Reaktionsgemisches, das aufgrund der Instabilität der Aldehyde entstand. Durch eine säulenchromatographische Trennung konnte die Säure nicht erhalten werden.

#### 7.4 Versuche zur Oxidation mit Silber(I)-Salzen

Die Oxidation primärer Alkohole zu ihren Aldehyden und zu den Säuren durch Silber(I)-Salze ist bereits lange bekannt und wird häufig durchgeführt. Für die Reaktionen an QCI wurden aus der großen Vielfalt entsprechender Salze Silber(I)oxid und Silber(I)carbonat ausgesucht. Aus den parallel durchgeführten Oxidationsversuchen mit Cr(VI)-Verbindungen (siehe Abschnitt 7.1.6.3) war bekannt, daß mehrfach koordinierende Übergangsmetalle zu Schwierigkeiten in der Abtrennung des Produktes führen können. Die Ausbildung eines Silberdiamin-Komplexes wurde als nicht problematisch angesehen, weil dieser nicht so stabil ist wie Chelatkomplexe. Außerdem können die Reaktionen mit Silbercarbonat auf Zeolith<sup>175</sup> durch die große aktive Oberfläche hochverdünnt durchgeführt werden. Dies wirkt Komplexbildungen entgegen.

<sup>171</sup> Vermutlich handelt es sich um dieselben Folgeprodukte, die durch die Oxidation mit Silbercarbonat/Zeolith erhalten wurden, siehe Abschnitt 7.1.4

<sup>172</sup> Hierbei liegt keine Lösung, sondern eine zähe Masse vor, die sich erst bei hohen Temperaturen gut rühren läßt.

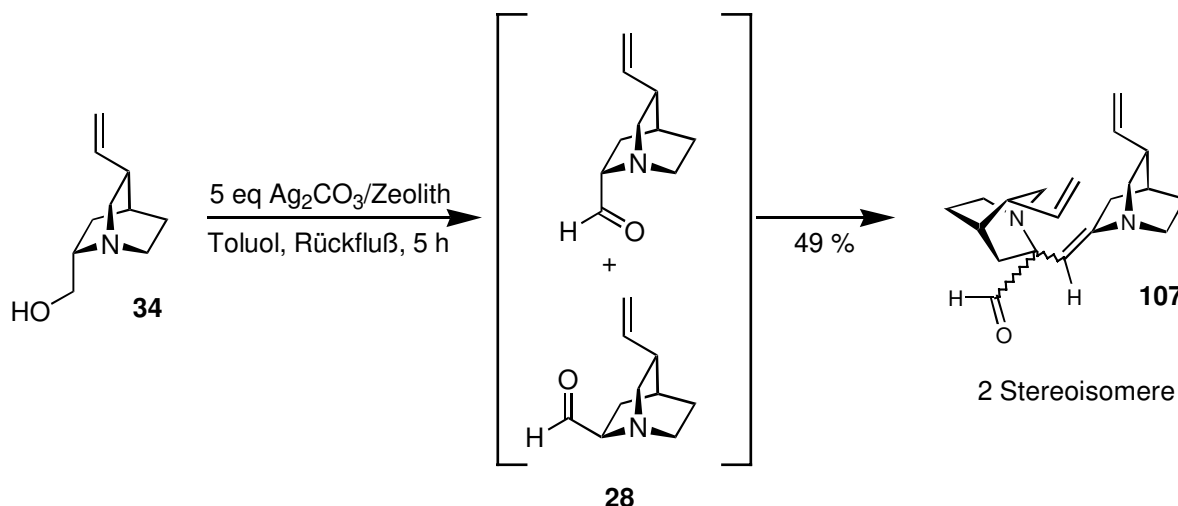
<sup>173</sup> Die schlechte Ausbeute hat ihren Grund in der Instabilität der Aldehyde und der schwierigen Abtrennung vom DMSO.

<sup>174</sup> Uskokovic oxidierte den Alkohol mit Ag<sub>2</sub>O *in situ* weiter zur Aminosäure, siehe Fußnote 42.

<sup>175</sup> Fétizon, M.; Golfier, M., *Chem. Rev. (C)* **1968**, 267, 900; McKillop, A.; Young, D. W., *Synthesis* **1979**, 401; Fétizon, M.; Golfier, M.; Mourgues, P.; Louis, J. M., *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*; Plenum: New York **1986**, 501.

Die Reaktion von QCI mit Silbercarbonat auf Zeolith führte in Toluol zu einem Gemisch aus zwei Produkten. Beide Produkte waren erheblich polarer als die Aldehyde und nur wenig unpolarer als die Aminoalkohole. Bei diesen Verbindungen handelte es sich um zwei Isomere, deren Struktur in Schema 60 zusammengefaßt wurde, da eine Zuordnung der Stereochemie bzw. der E/Z-Konformation durch NMR-Spektren<sup>176</sup> nicht möglich ist.

Bei den Produkten handelt es sich um zwei der vier möglichen Aldolprodukte der epimeren Aldehyde nach Kondensation, die zu einer Ausbildung einer  $\beta,\gamma$ -Doppelbindung führte.



Schema 60

Die Tatsache, daß die Oxidation des Aminoalkohols QCI in einer hochverdünnten Lösung gelang, geht konform mit den in Abschnitt 5.4 besprochenen intermolekularen Wasserstoffbrücken, die in konzentrierter Lösung die Reaktivität der C9-Hydroxygruppe herabsetzen. Die hohe Verdünnung ermöglicht die Oxidation an der Oberfläche des Zeoliths. Attraktive Wechselwirkungen zwischen dem *tertiären* Stickstoffatom und dem Silberkation könnten die gebildeten Aldehyde an die Oberfläche koordinativ gebunden und so eine intermolekulare Reaktion ermöglicht haben.<sup>177</sup>

Durch Verkürzung der Reaktionszeit konnte neben viel Edukt und den Aldolprodukten eine geringe Menge des Aldehyds (2 %) als Diastereomergemisch erhalten werden (die Epimerisierung war vermutlich durch die basischen Bedingungen während der Reaktion hervorgerufen worden). Die Bildung der Aldol-ähnlichen Produkte<sup>178</sup> war also unter den gewählten Bedingungen (Toluol, Rückfluß) sehr schnell. Die instabilen Aldehyde fanden in der Bildung dieser Produkte eine Möglichkeit zur Stabilisierung. In weiteren Versuchen gelang eine ausschließliche Bildung der Aldehyde nicht. Die Hauptprodukte waren immer die beiden Produkte **107**.

<sup>176</sup> Folgende NMR-Experimente wurden durchgeführt: H/H-COSY, HMQC, HMBC, ROESY.

<sup>177</sup> Als unwahrscheinlich wird hingegen die Bildung der Aldolprodukte in der hochverdünnten Lösung (fern von der  $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Zeolith}$ -Oberfläche) angesehen.

<sup>178</sup> In keinem Fall konnten die Aldolprodukte vor der Kondensation erhalten werden.

Es wurde deshalb versucht, den sich intermediär bildenden Aldehyd *in situ* umzusetzen. Eine gute Möglichkeit, Aldehyde zu den Säuren umzusetzen, bietet die Methode mit Silber(I)oxid.<sup>37, 42</sup> Tatsächlich waren aber auch in diesem Fall die Aldol-ähnlichen Produkte die Hauptprodukte.

### 7.5 Weitere untersuchte Verfahren

Im Rahmen der Untersuchung der Oxidation an C9 wurden weitere unterschiedliche Methoden getestet, die hier nicht im einzelnen besprochen werden.

Dazu gehören die Oxidation mit dem Dess-Martin-Reagens,<sup>179</sup> welches zu keiner Umsetzung führte, die TEMPO-Oxidation,<sup>180</sup> die ausschließlich die Bildung der N-Oxide zur Folge hatte.

### 7.6 Versuche zur Oxidation mit Chrom(VI)-Verbindungen

Um den Mechanismus noch einmal völlig zu ändern, wurden in einer weiteren Versuchsreihe die Aminoalkohole QCI und QCD mit Chrom(VI)-Verbindungen umgesetzt.<sup>181</sup>

#### 7.6.1 Collins-Reagens

Für Moleküle mit in einer Chrom(VI)-Oxidation anfälligen C-C-Doppelbindungen<sup>182</sup> empfiehlt sich das Verfahren nach Collins<sup>183</sup> zum Aldehyd. Dieses Reagens toleriert Säurelabile Funktionsgruppen und schließt auch die Esterbildung als eine Nebenreaktion aus (Ester können durch einen weiteren Oxidationsschritt aus Halbacetalen entstehen, wenn der gebildete Aldehyd mit dem noch vorhandenen Alkohol reagiert<sup>184</sup>). Als Collins-Reagens wird der CrO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex bezeichnet.

Dieses Verfahren wurde mit Variationen in den Äquivalent-Mengen des Komplexes, der Temperatur und der Reaktionszeit durchgeführt. Als Lösungsmittel diente in jedem Fall Dichlormethan. In keinem der durchgeführten Versuche konnte eine Umsetzung des Alkohols beobachtet werden.

#### 7.6.2 Pyridiniumchlorochromat (PCC)<sup>185</sup> und Pyridiniumdichromat (PDC)

PCC wurde getestet, weil es eine höhere Reaktionskraft als das Collins-Reagens hat. Der für die Oxidation notwendige Chromsäureester kann sich hier schneller ausbilden, denn das

<sup>179</sup> Dess, P. B.; Martin, J. C., *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156.

<sup>180</sup> Jurczak, J.; Gryko, D.; Kobrycka, E.; Gruza, H.; Prokopowicz, P., *Tetrahedron* **1998**, 54, 6051-6064; Ma, Z.; Bobbitt, J. M., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6110-6114; Übersichtsartikel: Bobbitt, J. M.; Flores, M. C., *Heterocycles* **1988**, 27, 509-533.

<sup>181</sup> Die Oxidation verläuft *via* Chromschwefelsäureester.

<sup>182</sup> Poos, G. I.; Arth, G. E.; Beyler, R. E.; Sarett, L. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 422; Johnson, W. S.; Vredenburg, W. A.; Pike, J. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3409; Allen, W. S.; Bernstein, S.; Littell, R., *J. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6116.

<sup>183</sup> Collins, J. C.; Hess, W. W.; Frank, F. J., *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3363.

<sup>184</sup> Mosher, W. A.; Preiss, D. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5605.

<sup>185</sup> Corey, E. J.; Suggs, J. W., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647.

Chromatom verfügt in diesem Fall mit dem Chloratom über eine gute Fluchtgruppe. Auf Grund der höheren Reaktivität kann dieses Reagens in einer nur knapp überstöchiometrischen Menge eingesetzt werden.

Auch mit diesem Reagens haben die Reaktionen trotz Einstellung verschiedener Temperaturen und Konzentrationen und des Einsatzes von unterschiedlichen Mengen an PCC zu keinem Reaktionsumsatz geführt.<sup>186</sup>

Mit PDC hat man nach Corey<sup>187</sup> wahlweise die Möglichkeit, den primären Alkohol zum Aldehyd (Lösungsmittel: Dichlormethan) oder zur Säure (Lösungsmittel: Dimethylformamid) zu oxidieren.

Unter den gewählten Reaktionsbedingungen (verschiedene Äquivalentmengen PDC, T = 0 °C, Rückfluß, t = 8 h (DCM), t = 2d (DMF)) konnte kein Oxidationsprodukt erhalten werden

### 7.6.3 Jones-Reagens

Für die Oxidation eines primären Alkohols zum Aldehyd oder zur Säure eignen sich viele Chrom(VI)-Reagentien. Das in der vorliegenden Arbeit am umfangreichsten untersuchte Reagens ist das Jones-Reagens. Dabei handelt es sich formal um eine Chromschwefelsäure-Lösung bestehend aus CrO<sub>3</sub>, konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und H<sub>2</sub>O. Dieses Reagens wurde in der Vergangenheit bei vielen Oxidationen von Aminoalkoholen (Alkaloiden) eingesetzt. Der Nachteil dieser Methode liegt sicherlich in der äußerst geringen Toleranz des Reagens gegenüber anderen Funktionalitäten.<sup>188</sup> Tertiäre Amine werden aber geduldet. Die terminale Doppelbindung im QCI bzw. QCD kann laut Literatur unter diesen Bedingungen zu Schwierigkeiten führen. Sanders<sup>189</sup> hatte nach Schützung der C9-Hydroxygruppe die C10-Carboxygruppe im Chinin durch Verwendung des Jones-Reagens etablieren können. Diese Vorschrift versuchte W. Braje, mit dem die ersten Reaktionen mit dieser Methode in einer Zusammenarbeit durchgeführt wurden, auf die Oxidation an C9 von QCI zu übertragen.<sup>190</sup> Dabei erhielt er nach Veresterung den Aminosäurediester **108**. Die C10-C11-Doppelbindung war also unter diesen Bedingungen oxidativ gespalten worden.<sup>191</sup>

<sup>186</sup> Das Reagens wurde wegen der geplanten besseren Abtrennung vom Produkt vor der Reaktion auf Kieselgel aufgezogen.

<sup>187</sup> Corey, E. J.; Schmidt, G., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399.

<sup>188</sup> Versuche mit dem mildereren CrO<sub>3</sub>/Essigsäure-System zeigten, daß die Verwendung von konz. Schwefelsäure bei der Oxidation von QCI und QCD essentiell ist.

<sup>189</sup> Rowan, S. J.; Brady, P. A.; Sanders, J. K. M., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6013.

<sup>190</sup> Die Doppelbindung könnte nach den Ergebnisse von Prelog (siehe Fußnote 31) durchaus eine gewisse Stabilität besitzen.

<sup>191</sup> Vermutlich hatte das nach der C9-Oxidation überschüssige Jones-Reagens bei der relativ hohen Temperatur bei dem Abrotieren der Lösungsmittel die Doppelbindung gespalten.

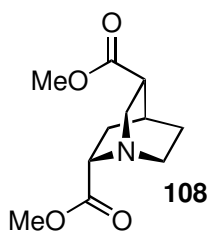
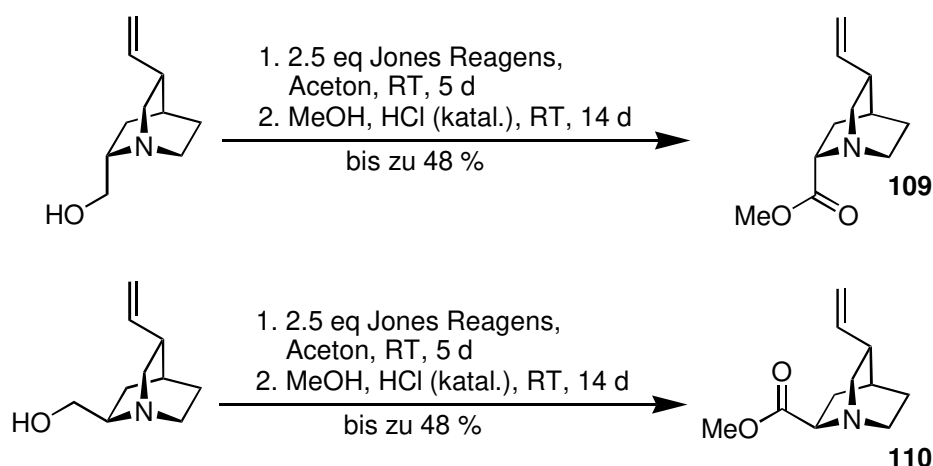


Abbildung 25

In anschließenden Versuchen wurde dieses durch die Verwendung von Isopropanol zur Reduktion überschüssigen Jones-Reagens verhindert. So konnte die gewünschten Aminosäureester **109** und **110** in enantio- und diastereomerenreiner Form in einer Ausbeute von maximal 48 % erhalten werden (Schema 61). Dabei fiel bei wiederholt durchgeführten Reaktionen auf, daß der Aminoalkohol nicht in jedem Fall vollständig abreagiert war.<sup>192</sup> Aus diesem Grund wurden Versuche unternommen, durch längere Reaktionszeiten (beim Oxidationsschritt) die Ausbeute zu steigern. Die Ausbeuten schwankten bei diesen Reaktionen zwischen 0 und 48 %. Das bis dahin auftretende unterschiedliche Verhalten gleichartig durchgeführter Reaktionsansätze konnte nicht erklärt werden.<sup>193</sup>



Schema 61

In allen uns bekannten Synthesen zu der Aminosäure **27** bzw. zum Aminosäureester **33** wurden Epimerengemische (1:1) erhalten. Nur die Arbeitsgruppe um Preobrazhenskii<sup>39</sup> will die Aminosäure bereits in diastereomerenreiner Form erhalten haben, was aber Uskokovic<sup>42</sup> wegen der dort benutzten sauren Bedingungen für wenig wahrscheinlich hält.

Daher ist es äußerst bemerkenswert, daß unter diesen stark sauren „Jones-Bedingungen“ keine Epimerisierung beobachtet wird. Als Grund dafür nehmen wir eine Komplexierung des Chrom-Kations durch die C9-Hydroxygruppe und das *tertiäre* Stickstoffatom an (vgl. BH<sub>3</sub>-Komplexierung, Schema 58).

Chrom ist in den unterschiedlichsten Oxidationsstufen ein ausgezeichneter Komplexbildner. Es ist nicht genau bekannt, welche genauen Chrom-Spezies sich während des

<sup>192</sup> Die Reaktionszeit für die Oxidation betrug 1 d und für die Veresterung 14 d.

<sup>193</sup> Selbst nach Erhitzen unter Rückfluß für 4 d und anschließender Veresterung konnte nicht abreagierter Aminoalkohol zurückgewonnen werden.



Reaktionsverlaufes ausbilden können. Nach Wiberg<sup>194</sup> wird Chrom(VI) während der Reaktion zuerst zu Chrom(IV) reduziert. Diese instabile Form wird im weiteren Verlauf in Chrom(III) überführt. Nach einem anderen vorgeschlagenen Mechanismus (*via* Intermediate mit freien Radikalen, SET) liegen Chrom(VI), Chrom(V), Chrom(IV) und Chrom(III) nacheinander vor.<sup>195</sup> Von diesen Spezies sind die sechs- und die dreiwertige Oxidationsstufe am stabilsten. Von beiden Spezies sind zahlreiche Chelat-Komplexe mit Stickstoff- und Sauerstoffhaltigen Liganden bekannt. Tsangaris und Baxevanidis<sup>196</sup> beschrieben 1974 die Darstellung einiger Chelatkomplexe von Chinin mit u. a. Cr(III)-Verbindungen. So scheint es also möglich, daß bei der Oxidation zum Aldehyd und weiter zur Säure ein Chelat-Komplex existiert, durch den das Chinuclidin-Gerüst in seiner Konfiguration und Konformation stabilisiert wird.

Die Veresterung findet in Anwesenheit der Chrom(III)-Verbindungen statt. Bis zur Bildung des Esters wird die Säure sozusagen festgeklammert. Nach der Veresterung könnte aber ein solcher Komplex noch immer bestehen. Ein Chelat-Komplex würde neben der Diastereoselektivität auch die unvollständige Umsetzung des Alkohols, die notwendigen langen Reaktionszeiten für die Veresterung und die schwierige Aufarbeitung erklären.<sup>197</sup>

Zusätzlich wird die Aufarbeitung durch das Mitreißen von Produkt durch den Cr(III)-Niederschlag erschwert.<sup>198</sup> Die fest/flüssig-Extraktion mittels einer Soxhlet-Apparatur zwecks Abtrennung der anorganischen Salze lieferte das 1:1-Epimerengemisch des Aminosäureesters. Die Isolierung des Produktes durch die Bildung eines Kupferkomplexes mit der Aminosäure nach Prelog<sup>31</sup> führte zu keiner Ausbeutesteigerung.

Die Zugabe von Ethylendiamin als konkurrierender Komplexbildner hat sich für die Aufarbeitung als sehr günstig erwiesen. Allerdings hat die Anwesenheit von Ethylendiamin während der Oxidation die Epimerisierung an C2 zur Folge.<sup>199</sup> Als entscheidend für den Erhalt der Stereoinformation und die Ausbeute hat sich die Alterung des Cr(III)-Niederschlags erwiesen. Reaktionszeiten von mindestens 10 d für die Oxidation und etwa 14 d für die Veresterung haben sich für die Oxidation an C9 als günstig herausgestellt. Ausbeuten von 35-48 % konnten auf diese Weise mehrfach bestätigt werden.

<sup>194</sup> Wiberg, K. B., *Oxidation in Organic Chemistry*, Part A, Academic Press, New York **1965**, 69-72.

<sup>195</sup> Rahman, M.; Rocek, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5462; Nave, P. M.; Trahanovsky, W. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1120; Wiberg, K. B.; Mukherjee, S. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1884; Doyle, R. J.; Swedo, R. J.; Rocek, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8352.

<sup>196</sup> Tsangaris, J. M.; Baxevanidis, G. T., *Z. Naturforsch.* **1974**, 29b, 532-537; Komplexe von Ru(II), Rh(III), Ir(III), Au(I) mit *Cinchona*-Alkaloiden: Missling, C.; Mihan, S.; Polborn, K.; Beck, W., *Chem. Ber.* **1996**, 129, 331-335.

<sup>197</sup> Die Bildung eines Komplexes erklärt auch den äußerst geringen Umsatz (5 % nach GC) bei der CrO<sub>3</sub>-katalysierten Oxidation mit H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> nach Zhao *et al.*; Zhao, M.; Li, J.; Song, Z.; Desmond, R.; Tschäen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5323-5326.

<sup>198</sup> In einem entsprechenden Versuch wurde festgestellt, daß nach der Ausfällung der Cr(III)-Salze nur eine sehr geringe Menge an Aminosäure sich in Lösung befindet (2 % Ausbeute an Aminosäureester aus der Lösung, 24 % Ausbeute aus dem Cr(III)-Niederschlag).

<sup>199</sup> Rahn, V., *Diplomarbeit in Vorbereitung*, Universität Hannover.

Fazit:

Die Reaktionsträgheit des 2-Hydroxymethylchinuclidin-Systems in bezug auf die nukleophile Substitution ist bereits in Kapitel 5 eingängig behandelt worden. Gründe für die schwierige Transformation der C9-Hydroxyfunktion sind das elektronenreiche  $\beta$ -Stickstoffatom, das in den Chinuclidinen sehr rigide Gerüst und intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen. Die o. a. detaillierten Untersuchungen zur Oxidation zeigen, daß diese Faktoren oxidative Transformationen des C9-Kohlenstoffatoms ebenfalls erschweren.

Als effektivste Oxidationsmethoden haben sich die modifizierte Kornblumoxidation, das Verfahren nach Fétizon und die Jones-Reaktion herausgestellt. Während durch die ersten beiden Behandlungsweisen die epimeren Aldehyde in geringen Ausbeuten bzw. Folgeprodukte der Aldehyde erhalten wurden, gelang es durch die Jones-Oxidation, die beiden gewünschten Aminosäureester in enantio- und diastereomerenreiner Form darzustellen. Allerdings hat sich in diesem Fall die Aufarbeitung als äußerst schwierig und die Ausbeute limitierend herausgestellt.

## 8 Die Bedeutung der in den einzelnen Kapiteln dargestellten Verbindungen und weitere Synthesen

Unabhängig von der Art der Reaktion, die stereoselektiv durchgeführt werden soll, werden an einen möglichen Liganden bzw. an das chirale Auxiliar bestimmte Ansprüche gestellt. Diese Verbindungen sollen eine chemische Transformation an einem Substrat im Idealfall nur von einer Seite ermöglichen. Damit verbunden ist eine gewünschte Rigidität der chiralen Liganden. Je konformationsstabiler diese sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für einen Erfolg. Die chiralen Hilfsmittel müssen als *single stereoisomers* vorliegen, erwünscht ist die Verfügbarkeit beider Verbindungen, die über eine zueinander komplementäre Stereochemie verfügen. Außerdem gilt die Proximitätsregel: Je näher die Stereozentren der chiralen Hilfsmittel an den Zentren liegen, die für die Wechselwirkung entweder direkt mit dem Substrat oder über ein Übergangsmetall verantwortlich sind, desto besser kann die Stereoinformation auf das Substrat übertragen werden.

Die in Abschnitt 4.1 beschriebene Spaltung von Chinin (oder Cinchonidin) und Chinidin (oder Cinchonin) ermöglicht die Darstellung beider entsprechender Aminoalkohole in enantio- und diastereomerenreiner Form. Somit erfüllen die Aminoalkohole QCI und QCD die o. a. Kriterien.

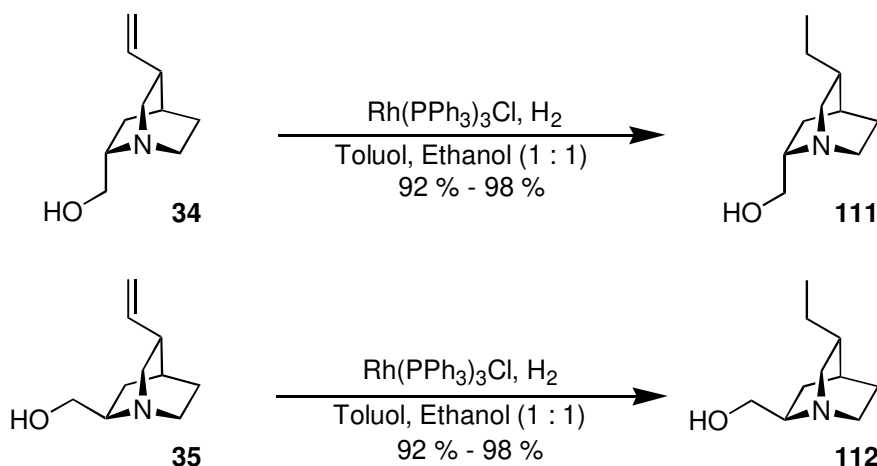
Von der Art der Reaktion, die enantioselektiv durchgeführt werden soll, hängen allerdings andere einschränkende Parameter ab, beispielsweise die Anzahl von Substanzen, die als chirale Auxiliare oder Liganden verwendet werden können.

In der asymmetrischen Katalyse werden als Katalysatoren häufig Komplexe eingesetzt, die aus einem Übergangsmetall als Zentralion und einer unterschiedlichen Anzahl von chiralen Liganden bestehen. Für eine erfolgreiche und effiziente asymmetrische Katalyse muß der Komplex über perfekte Bindungseigenschaften verfügen; und diese hängen von den Heteroatomen und dem Übergangsmetall ab. Eine gute Abstimmung dieser zwei Parameter ist für eine enantioselektive, katalytische Reaktion absolute Voraussetzung. Die koordinativen Bindungen dürfen nicht zu schwach sein, da dieses schlechtere Selektivitäten zur Folge haben könnte. Andererseits dürfen diese Wechselwirkungen auch nicht zu stark ausgeprägt sein, da hierdurch die *turnover number* drastisch sinkt. Das würde bedeuten, daß durch eine Vergiftung des Katalysators, ausgelöst durch den eigenen Ligand, der Komplex seine katalytischen Eigenschaften zumindest zum Teil verliert.

Eine Möglichkeit der Feineinstellung bietet die Variation der Heteroatome des Liganden. Die verschiedenen Übergangsmetall-Ionen haben unterschiedliche Affinitäten zu diversen  $\pi$ -Donoren. Mit einer differenzierten Einstellung der einzelnen „Zähne“ des Liganden lassen sich die Bindungseigenschaften noch feiner justieren. Außerdem könnte man dadurch einen einzigen Liganden mehreren verschiedenen Übergangsmetallen zuordnen und somit eventuell in mehreren unterschiedlichen asymmetrischen Reaktionen einsetzen.

### 8.1 Transformation an der C10/C11-Doppelbindung

Die Dihydroxylierung nach Sharpless ist ein Beispiel für eine Reaktion, in der eine Doppelbindung im Liganden naturgemäß stören würde. Die Hydrierung der Aminoalkohole **34** und **35** mit Hilfe des Wilkinson-Katalysators führt zu den entsprechenden Verbindungen mit C5-Alkyl-Substituenten **111** und **112**.



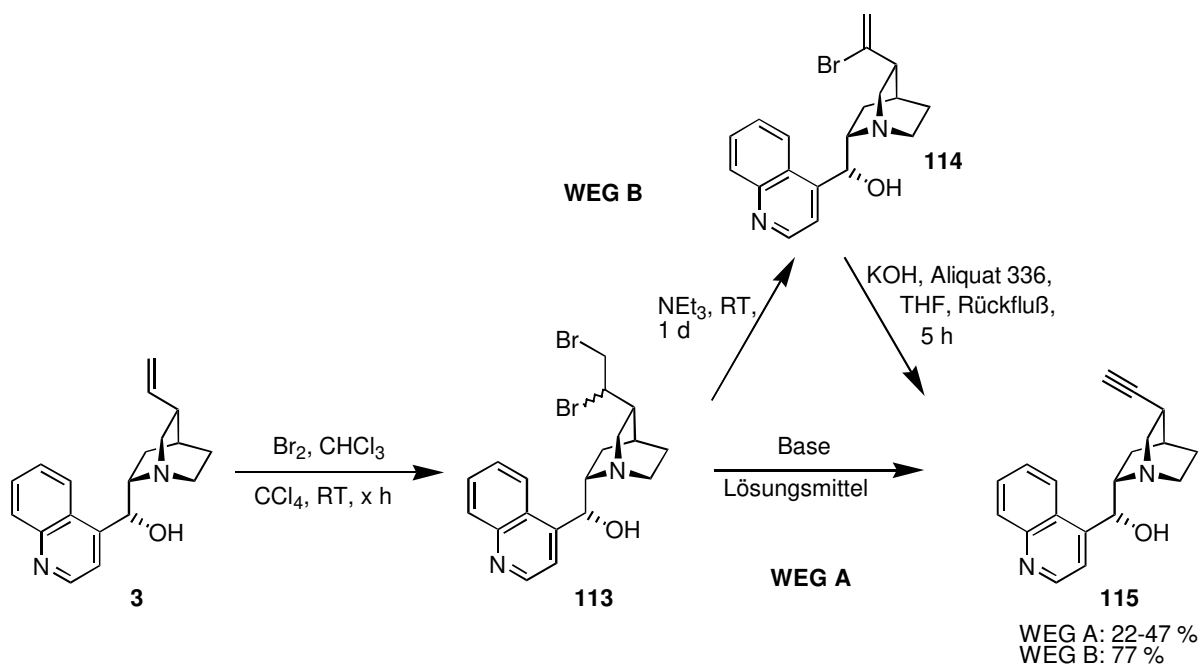
Schema 62

Sharpless *et al.* beobachteten eine Abhängigkeit der Bindung zwischen dem Osmiumatom und dem *tertiären* Stickstoffatom von der Art des C3-Substituenten (im Chinuclidin: C5) der *Cinchona*-Alkaloidderivate. Dieses Phänomen gilt vermutlich auch bei anderen Übergangsmetallen. Der Grund dafür könnte ein unterschiedlicher sterischer Anspruch des Chinuclidin-Bausteins sein. Die genaue Ursache ist dafür aber bisher nicht bekannt. Unklar war außerdem, was für einen Einfluß eine Acetylengruppe an C5 auf die elektronische Situation am Stickstoffatom haben könnte. Zudem ist eine Dreifachbindung aus präparativen Gründen äußerst interessant. Diese könnte für die *Cinchona*-Alkaloide das Tor zu den modernen Pd-katalysierten *cross coupling*-Reaktionen aufstoßen, die sich durch eine immens hohe Variabilität auszeichnen. Bereits 1904 beschrieb Christensen<sup>200</sup> die Darstellung des 10,11-Didehydro-Chinins (Ausbeute: nicht angegeben). Seitdem ist unseres Wissens auf diesem Gebiet nicht mehr gearbeitet worden.

W. Braje konnte diese Verbindungen nach der bestehenden Vorschrift darstellen. Dabei handelte es sich um eine zweistufige Synthese (Bromierung und doppelte Dehydrobromierung durch Verwendung von KOH), die als Eintopf-Reaktion durchgeführt wurde. Die Ausbeute war mit 29 % recht gering. In Zusammenarbeit mit W. Braje und J. Frackenpohl wurde die Reaktionssequenz optimiert. Als am besten geeignet hat sich für die Darstellung der Acetylene eine dreistufige Synthese über die isomeren Vinylbromide erwiesen. Wurden die Dibromide gleich zu den Alkinen umgesetzt, stiegen die Ausbeute

<sup>200</sup> Christensen, A., *J. Prakt. Chem.* **1904**, 69, 217.

nicht über etwa 50 %. Dabei war es die zweite Dehydrobromierung, die einer stärkeren Aktivierung bedurfte, weshalb oft Zersetzungsprodukte beobachtet wurden. Die erste Dehydrobromierung fand bereits nach Zugabe von Triethylamin bei RT statt. Die daraus erhaltenen Vinylbromide wurde nicht voneinander getrennt (laut Spektren sind in dieser Mischung alle drei möglichen isomeren Vinylbromide enthalten, bei Cinchonidin wurde ausschließlich das Vinylbromid **114** erhalten). W. Braje fand, daß sich für die zweite Dehydrohalogenierung ein System aus THF, KOH und Aliquat 336 (Methyltridodecylammoniumchlorid) am besten eignet. Durch diese dreistufige Synthese konnten die vier Hauptalkaloide der *Cinchona*-Familie Chinin, Chinidin, Cinchonin und (im Rahmen dieser Arbeit) Cinchonidin in sehr guten Ausbeuten erhalten werden.<sup>201</sup>



Die Folgechemie dieser Verbindungen (vor allem Pd-katalysierte Kupplungs-Reaktionen) wurden von W. Braje und J. Frackenpohl weiter bearbeitet. Die optimierte Methode zur Darstellung der 10,11-Didehydroverbindungen konnte mit kleineren Veränderungen<sup>202</sup> auf QCI und QCD übertragen werden.<sup>203</sup> Die Ausbeuten waren hier mit 78 % ähnlich hoch wie bei den Naturstoffen. Außerdem gelang es, die Reaktion durchzuführen, ohne die intermediären Dibromide<sup>204</sup> und die Vinylbromide zu isolieren. Die Ausbeute sank bei

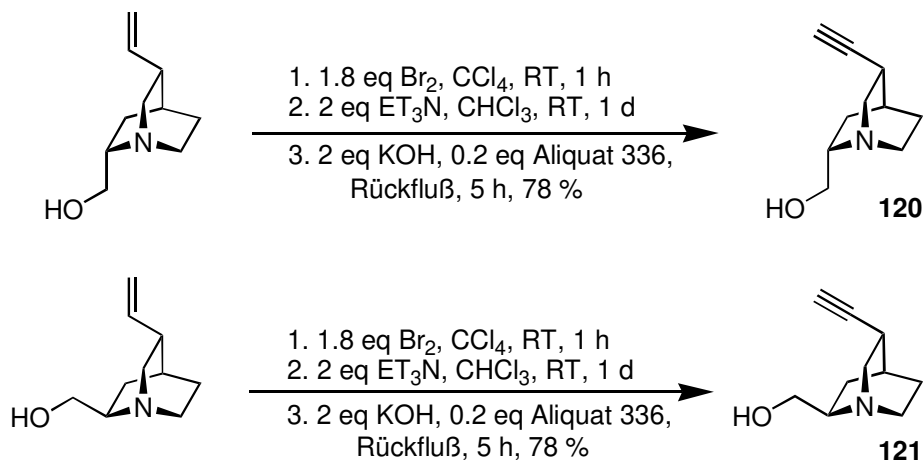
<sup>201</sup> Braje, W., *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover; Frackenpohl, J., *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover.

<sup>202</sup> Verwendung von CCl<sub>4</sub> statt CHCl<sub>3</sub> bei der Bromierung; Zugabe von Triethylamin ist bei der ersten Dehydrobromierung nicht notwendig; Erhitzen unter Rückfluß bei der zweiten Dehydrobromierung.

<sup>203</sup> Schrage, O.; Braje, W.; Hoffmann, H. M. R.; Wartchow, R., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3715-3722; Wartchow, R.; Schrage, O.; Braje, W. M.; Hoffmann, H. M. R., *Z. Krist. NCS* **1999**, 214, 285-286.

<sup>204</sup> Die Verbindungen sind im Experimentellen Teil mit folgenden Zahlen aufgelistet: QCI-Dibromid - **116**, QCD-Dibromid - **117**, QCI-Vinylbromid - **118**, QCD-Vinylbromid - **119**

diesem Eintopf-Verfahren nur um einen geringen Wert auf 68 % (bei der Darstellung von 10,11-Didehydro-QCI **117**).



Schema 64

Laut DC stellten sich die Acetylene **120** und **121** bei einem Vergleich mit QCI/QCD und den 10,11-Dihydro-Verbindungen als die polarsten Chinuclidine heraus. Es wird angenommen, daß die unterschiedliche Vertwistung in den Azabicyclen für eine unterschiedlich hohe Elektronendichte am Stickstoffatom verantwortlich ist, was einen Unterschied in der Basizität und damit Polarität verursacht. Möglich ist auch eine sich ändernde bevorzugte Konformation des Aminoalkohols durch die unterschiedliche Vertwistung. Durch ein Wegdrehen der Hydroxymethyl-Gruppe könnte das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms für ein Proton leichter erreichbar sein. <sup>15</sup>N-NMR-Experimente konnten diese Theorie allerdings nicht bestätigen (schließlich bilden sich intermolekulare H-Brücken, vgl. Röntgenstruktur in Abbildung 17).<sup>205</sup>

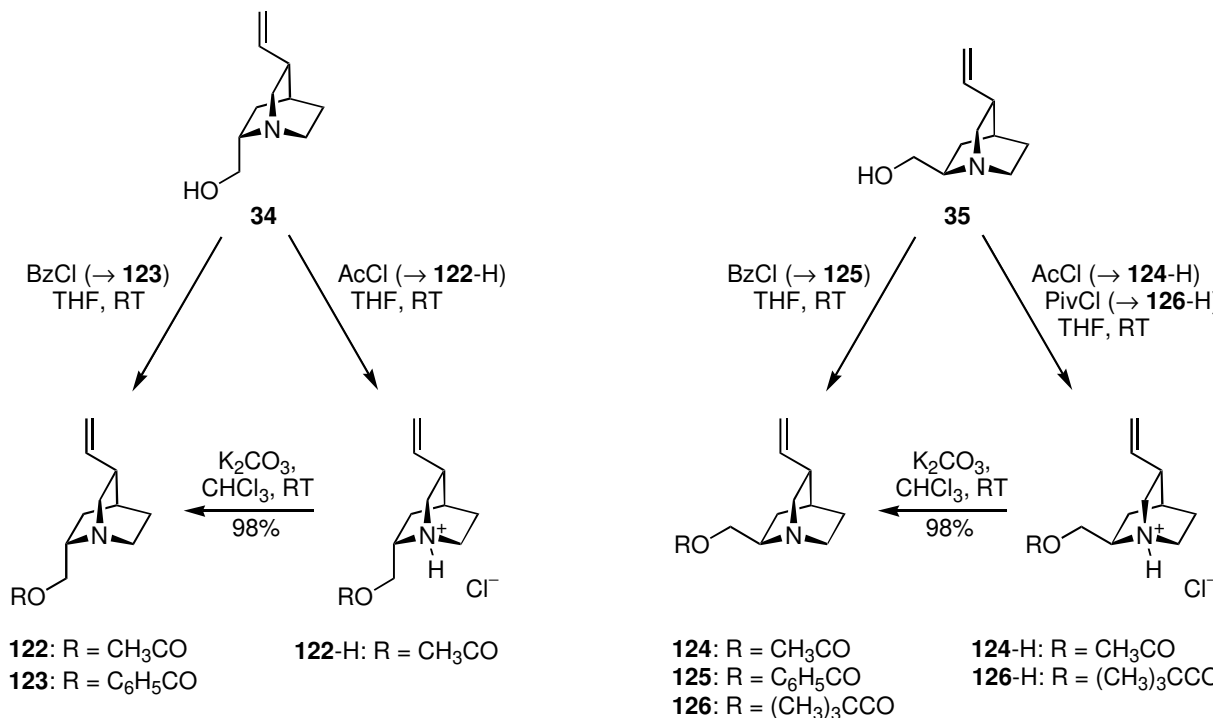
Die Darstellung der Acetylene **120** und **121** konnte ohne Schutzgruppe an der C9-Hydroxyfunktion durchgeführt werden. In Hinsicht auf einen möglichen Einsatz der Aminoalkohole in die kombinatorische Chemie wurde die Eignung einiger Alkoholschutzgruppen untersucht, die eine vielfältige Umfunktionalisierung der C10/C11-Doppelbindung zulassen.<sup>206</sup>

Für die Schutzgruppen-Chemie der *Cinchona*-Alkaloide spielte in der Vergangenheit die Acetat-Schutzgruppe die größte Rolle.

<sup>205</sup> Der Unterschied in der chemischen Verschiebung des Stickstoffatoms lag bei den Verbindungen **34** und **111** innerhalb der Fehlergrenze.

<sup>206</sup> Wie in Abschnitt 5.1 beschrieben, war die Darstellung des QCI-Methylethers aufgrund der starken Nukleophilie des Chinuclidin-Stickstoffatoms in der Vergangenheit nicht erfolgreich. Aus diesem Grund sollten andere gängige Alkohol-Schutzgruppen verwendet werden.

Die in Abschnitt 5.2 beschriebene Methode zur O-Sulfonylierung konnte mit sehr guten Ergebnissen auf die Acylierung übertragen werden.<sup>207,208</sup> Sowohl die Acetat- als auch die Benzoat-Gruppe konnten in einfacher, schneller und praktischer Weise in sehr guten Ausbeuten an C9 etabliert werden.

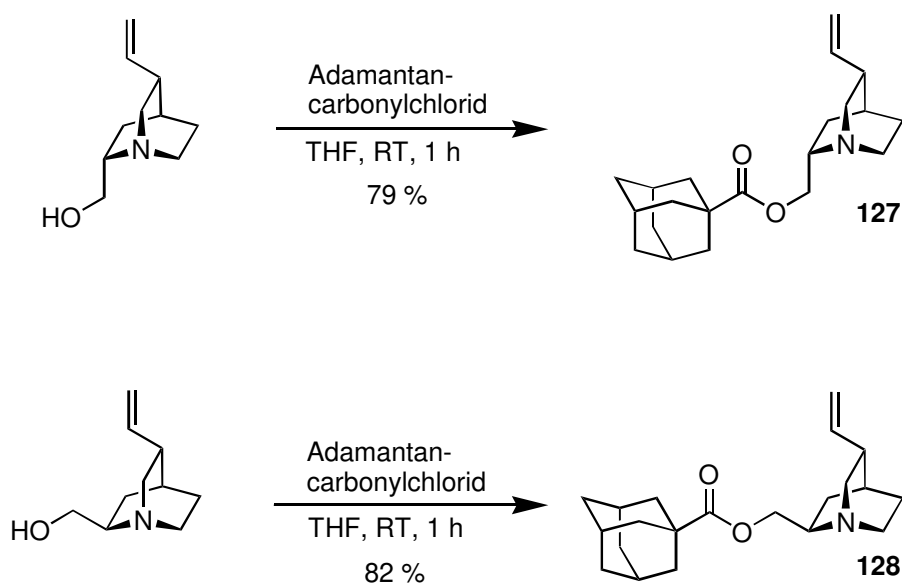


Schema 65

Die Bildung der Adamantancarboxylester **127** und **128** zeigt, daß auch sterisch anspruchsvolle Carbonsäurechloride mit QCI/QCD nach dem in Abschnitt 5.2 angegebenen Mechanismus reagieren können.

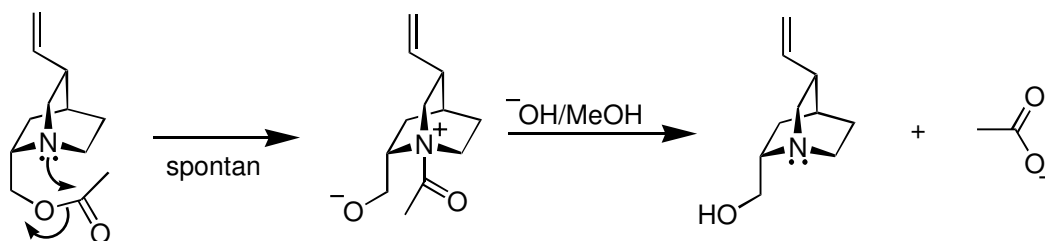
<sup>207</sup> Auf diese Weise war es auch möglich, Chinidin innerhalb von 5 h zu acetylieren (Ausbeute: 92 %; Reaktionsdauer nach Standardverfahren: 4 d; von Riesen, C.; Jones, P. G.; Hoffmann, H. M. R., *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 673).

<sup>208</sup> Hoffmann, H. M. R.; Schrake, O., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1051-1057.



Schema 67

Eine Schlüsselreaktion zur Transformation an C10/C11 ist die Osmiumtetroxid-katalysierte Dihydroxylierung, die bereits bei den *Cinchona*-Alkaloiden Anwendung gefunden hatte.<sup>60,209</sup> Die Acetatschutzgruppe überstand dabei die basischen Bedingungen<sup>210</sup> vollständig. Bereits beim Stehenlassen bei etwa 0 °C konnte beim QCI-Acetat **122** eine selbstinduzierte Entschützung beobachtet werden.<sup>211</sup> Hierfür wird das freie Elektronenpaar des Brückenkopfstickstoffatoms verantwortlich gemacht (Schema 67), in Umkehrung der Bildung des Acetats aus QCI **34** und Acetylchlorid.



Schema 67

Spuren von Wasser oder Methanol<sup>212</sup> scheinen hierfür nötig zu sein. Daher ist es günstig, bei Notwendigkeit der Lagerung des Acetats, dieses in die Salzform (Hydrochlorid) zu überführen bzw. es dort zu belassen (Abschnitt 6.1). Aus dem gleichen Grund führte die Osmiumtetroxid-katalysierte Dihydroxylierung nicht zum gewünschten Produkt. Der

<sup>209</sup> Wegen des *tertiären* Stickstoffatoms konnten in der Vergangenheit die Ozonolyse, und die Epoxidierung mit Persäuren nicht durchgeführt werden (Bildung der N-Oxide). Die Ozonolyse führt unter verschiedenen Bedingungen auch bei QCI und QCD ausschließlich zur Bildung der N-Oxide.

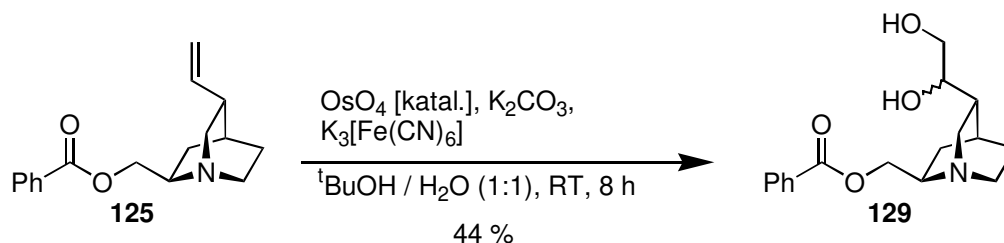
<sup>210</sup> Bei dieser Zwei-Phasen-Reaktion wird für mehrere Stunden das Edukt in H<sub>2</sub>O/Butanol in Anwesenheit von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gerührt.

<sup>211</sup> Das C9-Benzoat geht eine derartige selbstinduzierte Entschützung selbst nach wochenlanger Lagerung bei RT nicht ein.

<sup>212</sup> Die Methanolyse von Chinin- und Chinidinstern ist als intramolekular katalysierter Vorgang beschrieben worden: Epperson, M. T.; Hadden, C. E.; Waddell, T. G., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8113-8114.



entschützte Aminoalkohol QCI konnte nahezu vollständig zurückgewonnen werden. Durch die Verwendung der Benzoat-Schutzgruppe konnte unter Einsatz konzentrierterer Lösung und mehr Osmiumtetroxid (20 statt 5 mol%) das entsprechende Produkt **129** aus der Dihydroxylierung in einer Ausbeute von 44 % isoliert werden.



Schema 68

Diese Ausbeute ist für die einfache Dihydroxylierung bei weitem zu gering. Chinin und Chinidin gaben die entsprechenden Produkte in über 90 %iger Ausbeute.<sup>60</sup>

Aus diesem Grund sollten die Basen-labileren Acyl-Schutzgruppen durch eine geeignete Silylschutzgruppe ersetzt werden. Diese Silyl-Schutzgruppen wurden im folgenden auf ihre Anwendbarkeit bei diesem Problem untersucht: TBDMS, TBDPS, TIPS.

Zur Darstellung wurden verschiedene Methoden angewendet, siehe Tabelle 8.1.1. Dabei konnte bereits bei der Schützung ein signifikanter Unterschied zu der Acetat- und Benzoat-Schutzgruppe festgestellt werden. Die Ausbeuten für die Silylether lagen mit durchschnittlich 60% deutlich unter denen der Acyl-Schutzgruppen.

Tab. 8.1.1

Schutzgruppe	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Methode 4
TBDMS	57 %	62 %	60 % <sup>213</sup>	63 %
TBDPS		92 %	89 %	
TIPS			63 %	

Methode 1: Chlorosilan, THF, 0°C → RT, 30 min, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 10 min

Methode 2: Chlorosilan, Imidazol, DMF oder DCM, 40 °C bzw. Rückfluß, 2 h

Methode 3: Chlorosilan, NEt<sub>3</sub>, DMAP, DCM, 0°C → Rückfluß, 2 h

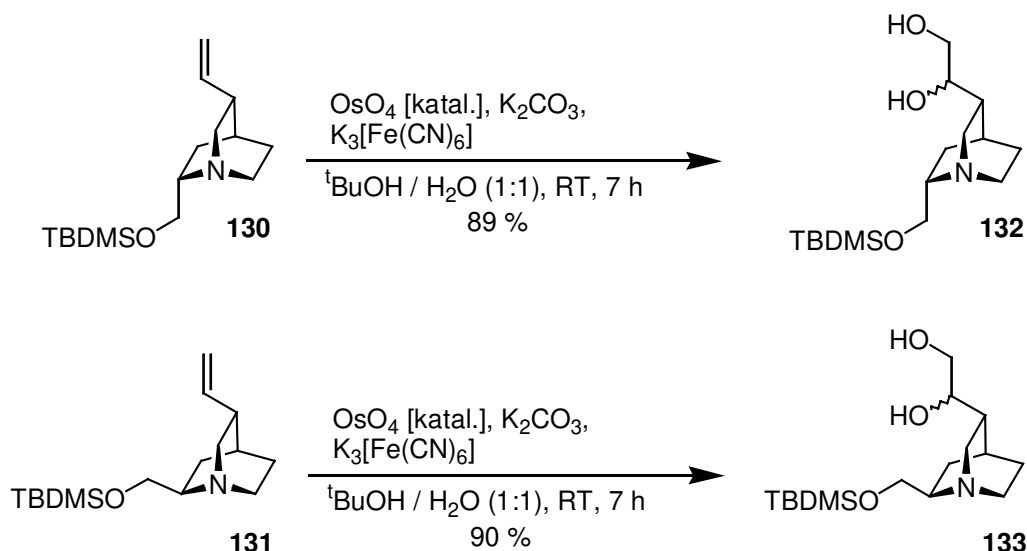
Methode 4: TBDMS-Triflat, NEt<sub>3</sub>, DMAP, DCM, 0°C → Rückfluß, 2 h

Als Grund für diese mäßigen Ausbeuten wurde eine ebenfalls auftretende selbstinduzierte Entschützung der Silylether während der Reaktion durch intramolekulare „Assistenz“ seitens des Brückenkopf-Stickstoffatoms diskutiert (vgl. Schema 67). Die Darstellung der TBDPS-geschützten Verbindungen gelang überraschenderweise in ausgezeichneter Ausbeute (siehe

<sup>213</sup> Alle angegebenen Ausbeuten sind Durchschnittswerte, die beste Ausbeute zur Darstellung dieser Verbindung betrug 73 %.

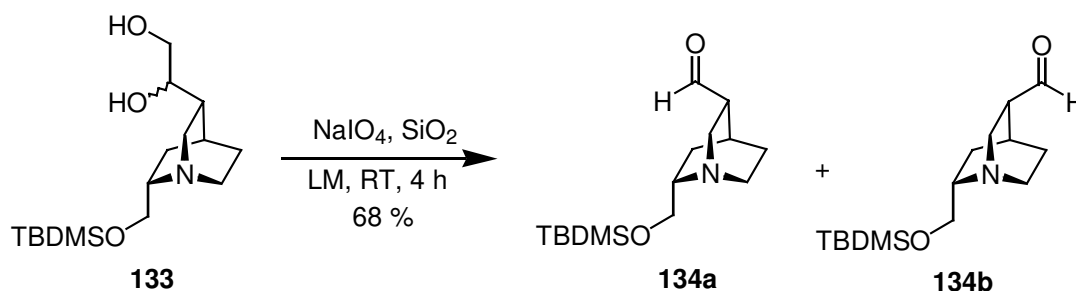
Tabelle 8.1.1). Die unterschiedlichen säulenchromatographischen Reinigungstechniken (Silicagel, Alox B) hatten keinen Einfluß auf die Ausbeute.<sup>214</sup>

Die Verwendung der Silyl-Schutzgruppen führte zum Erfolg bei der Dihydroxylierung. Sowohl TBDMS-geschütztes QCI **130** als auch geschütztes QCD **131** konnte so unter o. a. Bedingungen ohne Entschützung an C9 in sehr guten Ausbeuten in das entsprechenden Diol **132** und **133** (Diastereomerenverhältnis: 1.5:1) überführt werden.



Schema 69

Die oxidative Spaltung des Diols **130** mit  $\text{NaIO}_4$  in Anwesenheit von Silicagel nach Vorschrift von Hoffmann *et al.*<sup>215</sup> führte zu den epimeren Aldehyden **134a** und **134b** an C10 in 92 % Ausbeute. Die Aldehyde konnten im Verhältnis a/b = 5:1 erhalten werden.



Schema 70

#### Fazit:

Anders als bei Chinin und Chinidin ist die Acetat-Schutzgruppe an C9 bei QCI und QCD nur bedingt stabil und für den „universellen“ Einsatz somit nicht geeignet. Bei der Osmiumtetroxid-katalysierten Dihydroxylierung findet ausschließlich die Entschützung der C9-Hydroxyfunktion statt. Bei dem Einsatz der Benzoat-Schutzgruppe ist eine Erhöhung der

<sup>214</sup> Die TBDPS-Gruppe ist vermutlich für eine induzierte Selbstentschützung zu groß (N-Atom kann nicht mehr interagieren).

<sup>215</sup> Braje, W.; Frackenpohl, J.; Langer, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1998**, *14*, 3495.

Katalysatormenge von 5 auf 20 mol% notwendig, und es werden nur moderate Ausbeuten des dihydroxylierten Chinuclidins erreicht. Die Verwendung von TBDPS als Schutzgruppe führte zu einer Ausbeuteverbesserung auf 92 %. Die Silylschützung durch TBDMS, TIPS konnte durch verschiedene Methoden erreicht werden. TBDPS empfiehlt sich durch die gute Ausbeute bei der Schützung des Alkohols und seine relativ große Stabilität als die Schutzgruppe der Wahl. Außerdem wird die Detektion der Chinuclidine, die auf der Dünnschichtkarte mit Bromkresolgrün nur schwach anfärben, erheblich erleichtert.

## 8.2 Weitere Synthesen an C9

In der Literatur werden wie o. a. häufig freie  $\beta$ -Aminoalkohole als Liganden bzw. chirale Auxiliare eingesetzt. Für die Naturstoffe Chinin und Chinidin existieren dafür viele Beispiele. Auch die *m*-Chlorbenzoate dieser Alkohole finden in der asymmetrischen Synthese Anwendung.<sup>216</sup> Zu Beginn seiner Arbeiten über die enantioselektive asymmetrische Dihydroxylierung von dialkylsubstituierten Olefinen beschrieben Sharpless *et al.* die Phenyl- und *o*-Methoxyphenylether von Chinin und Chinidin als äußerst effektive Liganden (Liganden der ersten Generation).<sup>217</sup> Der QCI-Phenylether **78**, dessen Synthese in Abschnitt 5.5 beschrieben worden ist, stellt ein aliphatisches Analogon dazu dar.

Die im Kapitel 5 gefundenen Methoden konnte erstmals einer der „Zähne“ des QCI/QCD, der C9-Substituent durch den variantenreichen Austausch der Hydroxylgruppe mit unterschiedlichen Heteroatomen verändert werden, was zu einem Einsatz als Ligand in einem breiten Spektrum an asymmetrischen Reaktion führen könnte.

North *et al.*<sup>68</sup> verwendeten 1997 den *o*-Methoxyphenylether **51** von L-Prolinol für die asymmetrische Alkylierung von Iminen durch Organolithiumverbindungen. Sie stellten die Darstellung der Synthese trotz des Zugriffs auf den *chiral pool* als nicht trivial dar (siehe Abschnitt 5.2 ) Außerdem verfügten sie nur über ein Enantiomer und können somit nichts über die übermittelte Stereoinformation auf das Imin durch das andere Enantiomer sagen. Sie schließen mit der Aussage, daß ähnliche, rigidere Systeme für ihre Zwecke besser geeignet sein müßten und Darstellungen von eben solchen Verbindungen Gegenstand weiterer Untersuchung wären.

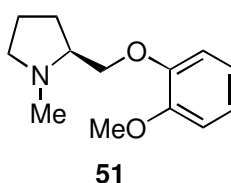
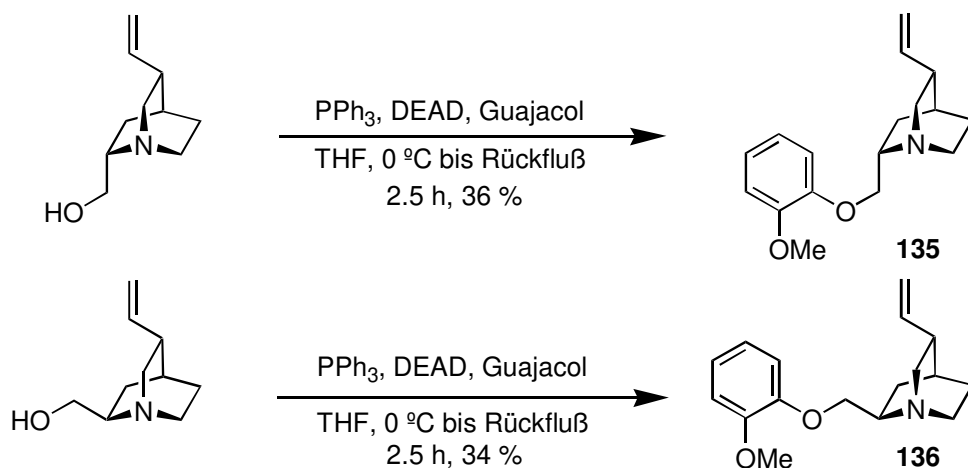


Abbildung 26

<sup>216</sup> Gurjar, M. K.; Mainkar, A. S., *Tetrahedron Asymmetry*, **1992**, 3, 21-24.

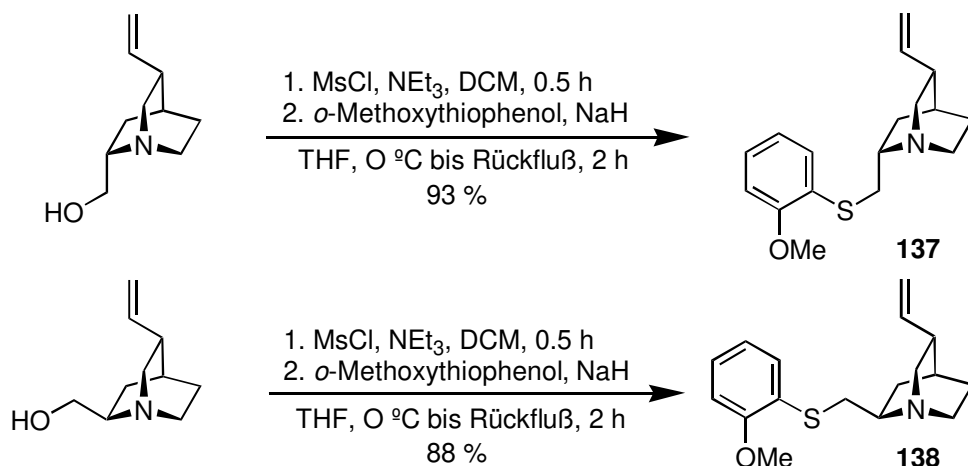
<sup>217</sup> Shibata, T.; Gilheany, D. G.; Blackburn, B. K. Sharpless, K. B., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3817-3820.

Nach der Methode für den QCI Phenylether **78** (Mitsunobu, Kapitel 5.5) konnten sowohl der *o*-Methoxyphenylether von QCI **135** als auch von QCD **136** dargestellt werden (Ausbeute: 36 % bzw. 34 %). Damit steht eine recht rigide Verbindung zur Verfügung, die genau wie das chirale Auxiliar von North drei Anbindungspunkte für das Lithiumion bietet. Anders als dort können beide Pseudoenantiomere<sup>4</sup> erhalten und auf ihre Eignung geprüft werden. Dadurch könnte man in der Lage sein, Imine von beiden Seiten gezielt zu alkylieren.



Schema 71

Analog zu den Phenylethern sind die Thioether **57** und **58** (S. 33). Nach der Methode für den QCI- bzw. QCD-Thioether (Abschnitt 5.3) konnten die den Verbindungen **135** und **136** entsprechenden Thio-Analoga **137** und **138** von QCI- und QCD erhalten werden (Ausbeute: 93 % bzw. 88 %).



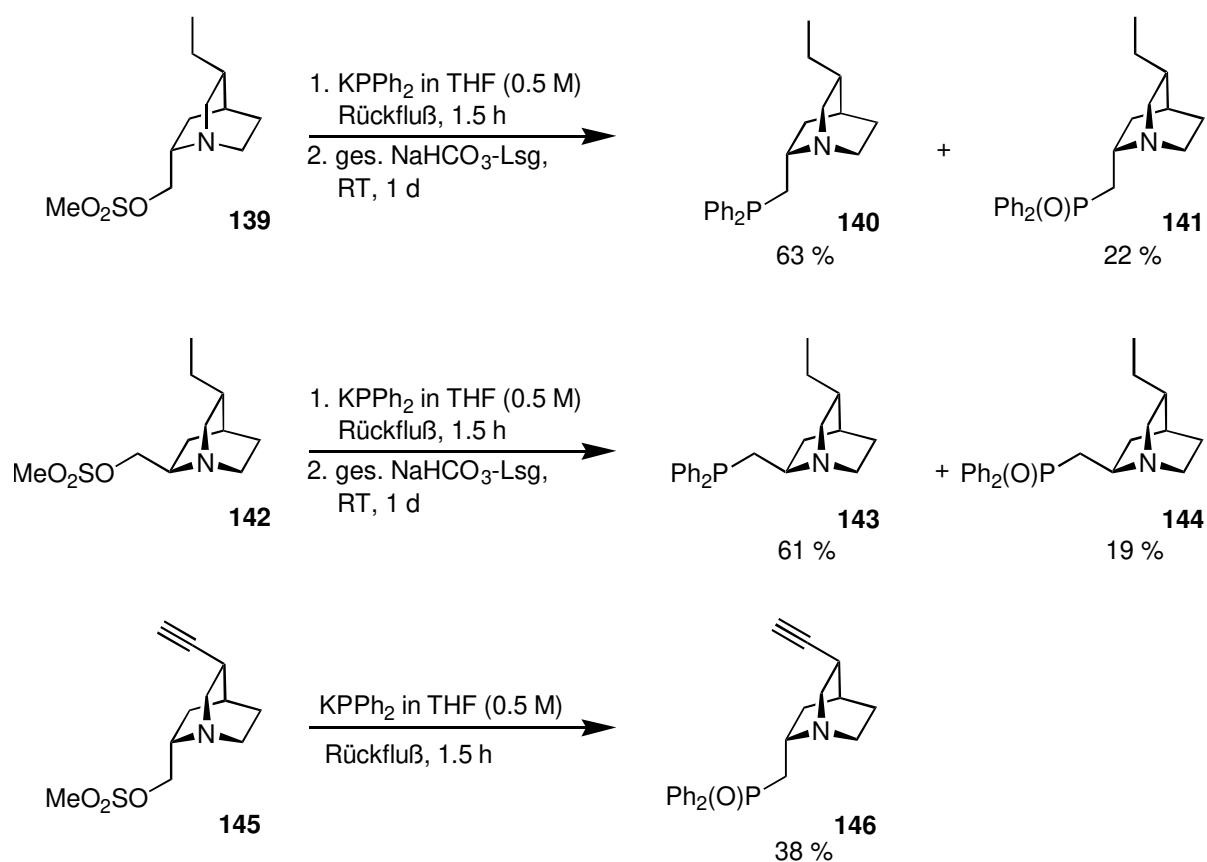
Schema 72

Diese könnten ebenfalls u. a. zur asymmetrische Alkylierung eines Imins benutzt werden. Häufig finden  $\beta$ -Aminoether Anwendung in der asymmetrischen allylischen Alkylierung nach Trost.

Die Synthese der Aminophosphine **59** und **96** ist bereits in Kapitel 5.3 dargelegt worden. Bei der Verwendung von entoxigeniertem Wasser bei der Aufarbeitung können jeweils 71 %

Phosphin erhalten werden. Das Aminophosphinoxid fällt dann in einer Ausbeute von nur 17 % an.

Aus den oben genannten Gründen wurden sowie 10,11-Dihydro-QCI-Phosphin **140**, 10,11-Dihydro-QCD-Phosphin **143**, 10,11-Dihydro-QCI-Phosphinoxid **141**, 10,11-Dihydro-QCD-Phosphinoxid **144** als auch 10,11-Didehydro-QCI-Phosphinoxid **146** dargestellt. Dabei fiel auf, daß der C5-Substituent offensichtlich nicht nur einen Einfluß auf die Basizität hat, sondern auch auf die Oxidierbarkeit der C9-Phosphine Einfluß nimmt. Bei der Synthese zu Dihydro-QCI-Phosphin war während der  $S_N2$ -Reaktion, im Gegensatz zu QCI- und QCD-Phosphin, keine Bildung des entsprechenden Phosphinoxids beobachtet worden. Selbst in wäßriger Lösung waren diese Substanzen wesentlich stabiler. Nach 24 h wurden nur relativ geringe Mengen des Phosphinoxids gebildet.



Schema 73

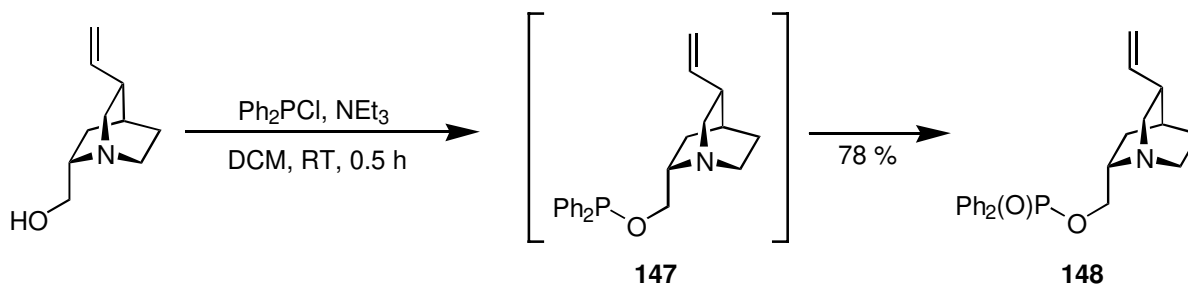
Tab. 8.2.1

Edukt <sup>A</sup>	Ausbeute Phosphin	Ausbeute Phosphinoxid
<b>53</b>	6 %	78 %
<b>55</b>	4 %	77 %
<b>139</b>	63 %	22 %
<b>142</b>	61 %	19 %
<b>145</b>	-	38 %

<sup>A</sup> Alle Reaktionen wurden unter Luftsauerstoffatmosphäre und unter Rückfluß zur Darstellung der Phosphinoxide durchgeführt.

Die Änderung zum C5-Alkylsubstituenten verursacht möglicherweise eine Erhöhung der Elektronendichte am Stickstoffatom. Diese Erhöhung sowie eine Konformationsänderung könnten die Ursache für eine erschwerte Oxidation sein. Bei dem Acetylen **120** ist wie o.a. ebenfalls eine Erhöhung der Elektronendichte am Stickstoffatom (welches sich durch eine erhöhte Basizität ausdrückt) zu vermuten. Aus der Reaktion zum Phosphinoxid **146** konnte das Phosphin nicht isoliert werden. Stattdessen wurde ein Nebenprodukt isoliert, das nicht identifiziert werden konnte. Die Ursache für das Verhalten des Acetylens **145** liegt vermutlich in der Tatsache, daß diese Verbindung ein acides Acetylen-Proton enthält, was unter den basischen Bedingungen zu Nebenreaktion führen kann.

Fest steht, daß, wie von Sharpless bereits erwähnt, die Natur des C5-Substituenten am Chinuclidengerüst einen Einfluß auf die Elektronendichte am Stickstoffatom oder zumindest auf die Bindungsfähigkeit des Stickstoffatoms hat. Zur Diskussion steht u. a. die unterschiedliche Vertwistung des Bicyclo[2.2.2]-Systems durch die verschiedenen C5-Substituenten.<sup>218</sup>



Schema 74

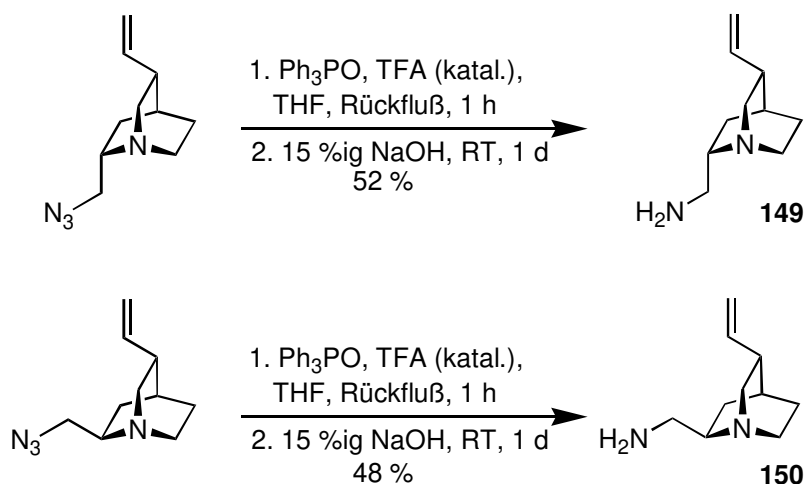
Eine äußerst leichte Oxidierbarkeit wurde auch bei der Verbindung **147** beobachtet, die zur Untersuchung der S<sub>N</sub>2-Reaktion (Kapitel 5) dargestellt werden sollte. Diese Verbindung

<sup>218</sup> Schrake, O.; Braje, W. M.; Hoffmann, H. M. R.; Wartchow, R., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3517-3522.

wurde durch Luftsauerstoff sofort weiter zum Phosphorigsäureester **148** oxidiert. Diese Folgereaktion konnte nicht verhindert werden.<sup>219</sup>

Chirale  $\beta$ -Aminophosphine sind sehr häufig verwendete chirale Liganden in der Organischen Synthese. Mit deren Hilfe werden eine Anzahl von asymmetrischen Transformationen erfolgreich durchgeführt. Sehr interessant könnten asymmetrische *cross-coupling*-Reaktionen nach Hayashi und Kumada für eine mögliche Anwendung der hier dargestellten  $\beta$ -Aminophosphine sein, da diese sich wegen ihrer enormen Rigidität, ihres niedrigen Molekulargewichtes, der hohen Dichte an stereochemischer Information und die sehr guten n-Donor-Eigenschaften der Heteroatome für dieses Verfahren besonders eignen müßten.<sup>220</sup>

Mit den Aziden **75** und **76** gelang eine effiziente Einführung weiterer Stickstoffatome. Die Darstellung eines 1,2-Diamins aus 2-Hydroxymethyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan gelang in früheren Arbeiten relativ effektiv nur über die Reduktion des vorher herzustellenden Amids und führte wegen der Epimerisierung zwangsläufig zu Enantiomergemischen.<sup>55</sup> Damit war nur eine bestimmte Klasse von Stickstoffresten an C9 in das Molekül einzuführen. Die mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion erstmals erhaltenen diastereomerenreinen Azide lassen sich durch einfache Transformationen in eine große Anzahl unterschiedlicher Verbindungsklassen überführen. Damit können diese Azide als vielfältig transformierbare Struktur angesehen werden (siehe Zusammenfassung und Ausblick). Mittels einer Staudinger-Reaktion gelang die Reduktion der C9-Azide zu den korrespondierenden Diamine **149** und **150** in 52 bzw. 48 %iger Ausbeute (Schema 75).



Schema 75

<sup>219</sup> Die entsprechende, nicht-oxidierte Verbindung von Chinin ist stabil; Braje, W.M. *Dissertation* in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>220</sup> Hayashi, T.; Konishi, M.; Fukushima, M.; Mise, T.; Kagotani, M.; Tajika, M.; Kumada, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 180-186; Hayashi, T.; Konishi, M.; Fukushima, M.; Kanehira, K.; Hioki, T.; Kumada, M., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2195-2202.; Übersichtsartikel: Hayashi, T.; Kumada, M. in *Asymmetric Synthesis* (Ed.: Morrison, J. D.), Academic Press, Orlando **1985**, Vol. 5, 147-169.

Verbindungen mit einer 1,2-Diaminogruppe sind derzeit auf unterschiedlichen Gebieten von großem Interesse. Viele Naturstoffe, die wertvolle biologische Eigenschaften aufweisen, verfügen über eine solche Gruppe. In den letzten Jahren haben auch synthetische Diaminoderivate als Wirkstoffe Einsatz in der Medizin gefunden.<sup>221</sup> Insbesondere bei der Chemotherapie sind sie von großer Bedeutung. Seitdem in der Mitte der sechziger Jahre die Antitumoreigenschaften von Cisplatin (*cis*-Diamindichloroplatinat(II)) von Rosenberg *et al.* entdeckt wurden,<sup>222</sup> ist eine Vielzahl von Diaminplatinkomplexen synthetisiert worden, um Arzneistoffe zu finden, die sich durch stärkere Aktivität und geringere Toxizität auszeichnen. Andere Diamin-Metallkomplexe werden in der Medizin z. B. als Kontrastmittel oder Radiopharmazeutika verwendet. Da Diaminplatinkomplexe noch heute in der Tumorbekämpfung eine große Rolle spielen und substituierte Chinuclidine häufig schon allein eine biologische Aktivität aufweisen, sollten in einer daraus resultierenden Diplomarbeit, Platinkomplexe mit den Diaminen **149** und **150** dargestellt werden. S. Röper<sup>223</sup> gelang es, eine Anzahl von Komplexen mit verschiedenen Liganden (u. a. mit Chinin und Chinidin) zu synthetisieren. Allerdings konnten keine Kristalle für weitere Untersuchungen erhalten werden.

Weiterhin findet sich die 1,2-Diaminofunktion in Verbindungen, die als Antiarrhythmika,<sup>224</sup> Antidepressiva,<sup>225</sup> Antihypertensiva, Antipsychotika, Analgetika, Anxiolytika, Cytostatika und Antiparasitenmittel eingesetzt werden. Im Abschnitt 1.2.2 ist die pharmakologische Verwendung der 5HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten **16** und **17** bereits erwähnt worden.

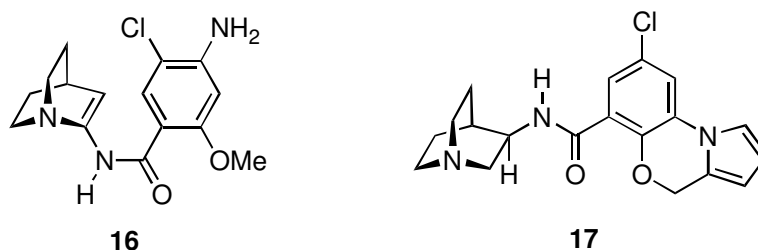
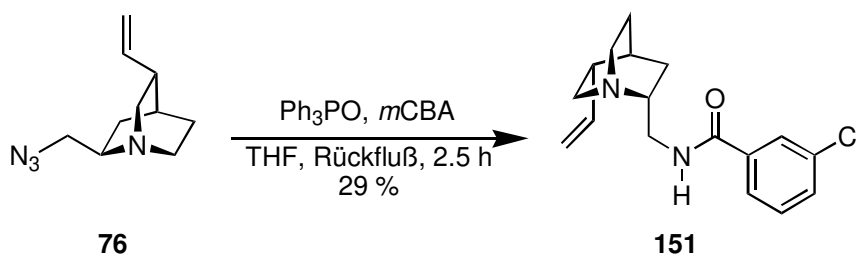


Abbildung 27



Schema 76

<sup>221</sup> Michalson, E. T.; Szmuszkowicz, J., *Prog. Drug Res.* **1989**, 33, 135-149.

<sup>222</sup> Rosenberg, B.; VanCamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H., *Nature* **1969**, 222, 385-386.

<sup>223</sup> Röper, S., *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1997**.

<sup>224</sup> Zubovics, Z.; Toldy, L.; Varro, A.; Rablaczky, G.; Kürthy, M.; Dvortsak, P.; Jerkovich, G.; Tomori, E., *Eur. J. Med. Chem. Chim.* **1981**, 21, 370-378.

<sup>225</sup> Szmuszkowicz, J.; Von Voigtlander, P. F.; Kane, M. P., *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1230-1236.



Durch die Methode von Vilarrasa<sup>226</sup> konnte aus dem Azid **76** in nur einem Schritt das Amid **151** dargestellt werden. Nach diesem Verfahren müßten sich auch weitere pharmakologische interessante Analoga von **16** und **17** darstellen lassen.

Enantiomerenreine *vicinale* Diamine werden zunehmend auch in der Organischen Synthese für asymmetrische Reaktionen verwendet. Die Einsatzgebiete sind dabei sehr weitreichend: Alkylierung von Aldehyden,<sup>227</sup> Aldolreaktionen,<sup>228</sup> konjugierte Additionen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen,<sup>229</sup> Diels-Alder-Reaktionen,<sup>230</sup> Cyclopropanierungen,<sup>231</sup> enantioselektive Protonierung von Enolaten,<sup>232</sup> Deprotonierung mit chiralen Lithiumamiden,<sup>233</sup> Epoxydierung,<sup>234</sup> Dihydroxylierung,<sup>235</sup> Aziridinierung,<sup>236</sup> Reduktion prochiraler Carbonylverbindungen.<sup>237</sup>

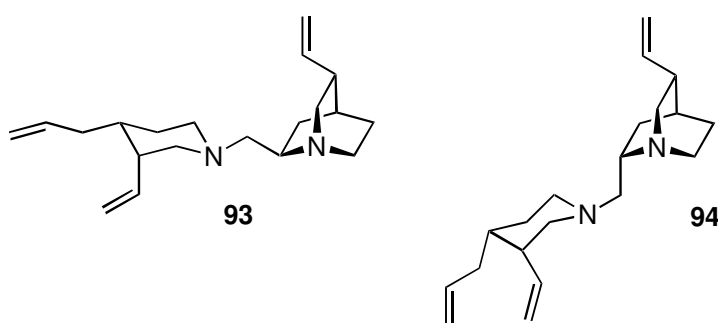


Abbildung 28

<sup>226</sup> Garcia, J.; Urpí, F.; Vilarrasa, J., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 42, 4841-4844.

<sup>227</sup> Berger, S.; Langer, F.; Lutz, C.; Knochel, P.; Mobley, T. A.; Reddy, C. K., *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1603,1605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1496-1498; Belokon, Y.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orlova, S.; Tararov, V.; Yashkina, L., *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 851-855.

<sup>228</sup> Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4247-4252.

<sup>229</sup> Brunner, H.; Hammer, B., *Angew. Chem.* **1984**, 96, 305-306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 312-313; Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 741-742.

<sup>230</sup> Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5493-5495.

<sup>231</sup> Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Ohno, M.; Kobayashi, S., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2575-2578; Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Shibasaki, M.; Ohno, M.; Imai, N.; Kobayashi, S., *Tetrahedron* **1995**, 51, 12013-12026; Imai, N.; Sakamoto, K.; Takahashi, H.; Kobayashi, S., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7045-7048.

<sup>232</sup> Yasakuta, T.; Koga, K., *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 35-38.

<sup>233</sup> Übersichtsartikel: Cox, P. J.; Simpkins, N. S., *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1-26; Koga, K., *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1487-1492; Simpkins, N. S., *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 691-694.

<sup>234</sup> Deng, L.; Jacobsen, E. N., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4320-4323; Übersichtsartikel: Katsuki, T., *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 140, 189-214.

<sup>235</sup> z.B.: Kolb, H. C.; VanNieuwenzhe, M. S.; Sharpless, K. B., *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547; Hanessian, S.; Meffre, P.; Girard, M.; Beaudoin, S.; Sanceau, J.-Y.; Bennani, Y., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1991-1993, Corey, E. J.; DaSilva Jardine, P.; Vigil, S.; Yuen, P.-W.; Connel, R. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9243-9244.

<sup>236</sup> Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5326-5327.

<sup>237</sup> Sato, T.; Fujisawa, T., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4111-4112.

Sehr interessant in dieser Hinsicht sind die Diamine **93**, und **94**, die aus der Öffnung der Chinuclidine mittels elementarem Lithiums und  $\text{Ph}_3\text{PO}$  (Kapitel 6.1) hervorgegangen sind (Abbildung 28).

In ihrer recht kompakten Struktur verfügen sie über sechs eingestellte stereogene Zentren. Die Chinuclidin-Struktur auf der einen Seite macht dieses *tertiäre* Amin sehr rigide. Das zweite *tertiäre* (Piperidin)-Amin ist durch seine Flexibilität befähigt, eine für Metallkomplexe günstige Konformation anzunehmen. Beide an einem Metallkomplex beteiligten Stickstoffatome haben in unmittelbarer Nähe Zentren mit eindeutiger Stereoinformation, die an ein Substrat weitergegeben werden können. Das Chinuclidin-Stickstoffatom ist sogar selbst chiral, was sich nach der Proximitätsregel als sehr günstig auswirken sollte. Denkbar wäre auch eine Anwendung in der Pharmakologie, da ähnliche Verbindungen über interessante biologische Aktivitäten verfügen (s. o.).

Weitere interessante Verbindungen können mit den im Kapitel 6 beschriebenen Methoden dargestellt werden. Durch eine erstmals erfolgreich durchgeführte C-C-Bindungsknüpfung an C9 (ohne Epimerisierung am C2-Zentrum) wurden an diesen Systemen mehrere Aryl- und die Cyanogruppe eingeführt.

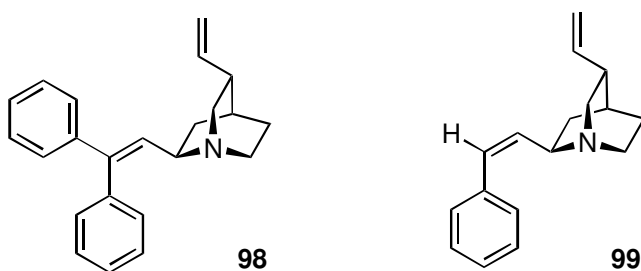


Abbildung 29

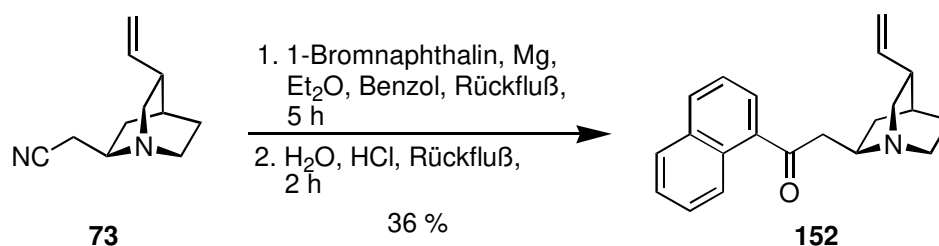
Die durch eine Wittig-ähnliche Reaktion erhaltenen Produkte **98** und **99** verfügen über eine Doppelbindung an C9, die bei weiteren Transformation wahrscheinlich chemoselektiv (in Anwesenheit der *terminalen* C10-C11-Doppelbindung) umgesetzt werden könnte. Dadurch verfügt man zum Beispiel über einen Zugang zu enantio- und diastereomerenreinen unnatürlichen *Cinchona*-Alkaloiden. Aufgrund ihrer vielseitigen Anwendung in der Medizin und ihrer herausragenden Rolle in der asymmetrischen Synthese wurde die Struktur dieser Alkaloide schon häufig kopiert und in einem gewissen Rahmen verändert. Laut Wynberg<sup>238</sup> konnte aber für die Anwendung in der Organischen Synthese bisher kein synthetisches Analogon gefunden werden, welches leistungsfähiger und vielseitiger als Chinin ist, das er deshalb als „*miracle ligand*“ bezeichnet. Unseres Wissens nach handelt es sich bei den getesteten Analoga ausschließlich um Verbindungen mit 1,2-Funktionsgruppenabstand.

Aliphatisch substituierte Chinuclidine haben laut Sharpless eine schwächere Effektivität. Essentiell für die selektive Dihydroxilierung ist eine „chirale Tasche“, in die sich das Substrat

<sup>238</sup> Wynberg, H., *Asymmetric Catalysis by Alkaloids* in *Top. Stereochem.* **1986**, 16, 87.

begeben kann (Abbildung 5, Abschnitt 1.1). Durch die „Wände“ dieser Tasche wird der Angriff der dihydroxilierenden Osmium-Spezies auf eine mögliche Seite beschränkt. In den Liganden der zweiten Generation von Sharpless wird diese Tasche von den sich gegenüberstehenden Chinolin-Ringen zweier Chinin-Einheiten aufgespannt. Diese sperrigen Substituenten müssen aromatisch sein, da ein aromatisches Substratmolekül sich in diese Lücke begibt, weil es dort stabilisierendes  $\pi$ -stacking erfährt. Bei den Liganden der ersten Generation von Sharpless übernimmt diese stabilisierende Rolle der Chinolin-Ring allein. Die Verbindungen **98** und **99** ähneln diesen Liganden schon sehr. Die benötigte Hydroxygruppe an C9 könnte eventuell durch eine enantioselektive Epoxidierung nach Sharpless<sup>239</sup> hervorgehen, so daß man dann über eine große Anzahl weiterer Liganden verfügt, die enantio- und diastereomerenrein vorliegt. Außerdem verfügte man so über jeweils beide Diastereomere, so daß eine erfolgreiche asymmetrische Transformation mittels dieser Liganden gezielt zu beiden möglichen Konfigurationen im Produktmolekül führen würde.

Durch die Nitrile **72** und **72** verfügt man nun außerdem über einen sehr leichten Zugang zu Chinin-Analoga, die erstmals einen 1,3-Funktionsabstand aufweisen. Ausgehend vom Nitril konnte die Verbindung **152** über eine Grignard-Reaktion dargestellt werden.



Schema 77

Diese Substanz stellt unseres Wissens nach den ersten Vorläufer eines homologisierten Chinin-Analogons dar, das in optisch reiner Form erhalten wurde. An dieser Stelle wird deutlich, welche Bedeutung die hier erarbeiteten Methoden haben. Einen Aufbau dieser Struktur ist in *de novo*-Synthesen nur mit sehr viel Aufwand möglich. Die gezielte Funktionalisierung der Aminoalkohole QCI und QCD ermöglicht u. a. eine große Variation des aromatischen Systems in der Verbindung **152** und bietet damit eine große Anzahl an möglichen Liganden, beispielsweise für die asymmetrische Dihydroxylierung. In den Arbeiten von Sharpless<sup>240</sup> konnte aufgeklärt werden, welche einzelnen Gruppen des Chinins eine entscheidende Rolle für die enantioselektive Dihydroxylierung übernehmen (Abbildung 30).

<sup>239</sup> Eventuell übernimmt die allylische Aminofunktion die Rolle des für diese Reaktion eigentlich geforderten Allylalkohols.

<sup>240</sup> Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278-1291.

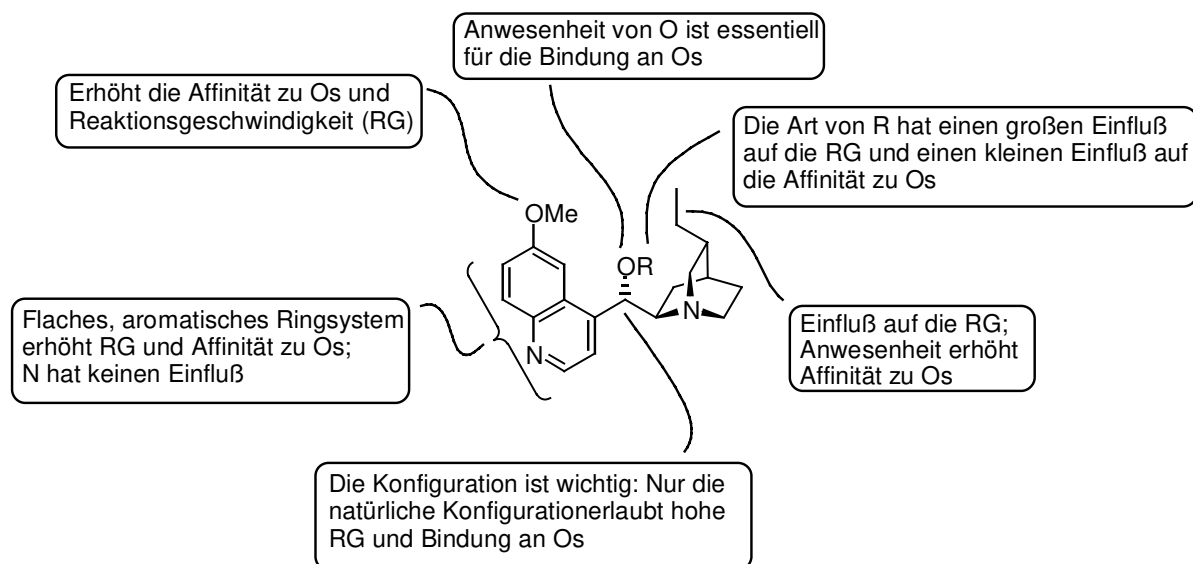


Abbildung 30

Dem Chinolin-Stickstoffatom obliegt nach diesen Ergebnissen keine Aufgabe. Seine Anwesenheit hat also keinen Einfluß für die Katalyse. Das C9-Sauerstoffatom dagegen hat eine entscheidende Funktion. Es bildet zusammen mit dem *tertiären* Stickstoffatom aus dem Chinuclidinring einen Chelat-Komplex mit dem Osmiumtetroxid. Nur so kann das Chinin seine Stereoinformation an das Substrat weitergeben. 1,3-Aminoalkohole sind bekannterweise ebenfalls gute Chelatbildner. Verbindung **152** ist aufgrund der o. a. Aspekte der mechanistischen Hintergründe der Dihydroxilierung ein potentieller Ligand für diese Anwendung. Interessant ist der Einfluß des 1,3-Abstandes auf das Spektrum der zugelassenen Substrate. Eventuell wird die „chirale Tasche“ nun etwas größer sein, was dazu führen könnte, daß die enantioselektive Dihydroxylierung auch für sterisch anspruchsvolle Olefine erschlossen werden könnte.

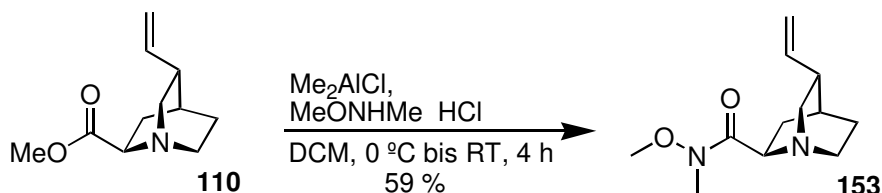
Da durch die in dem Abschnitt 8.1 beschriebenen Methoden der C5-Substituent weitgehend variiert werden kann, verfügt man hier über eine weitere Einstellschraube für die Effektivität der Liganden, da sich herausgestellt hat, daß dieser Substituent einen Einfluß auf die Bindung zwischen dem Chinuclidin-Stickstoffatom und dem Osmiumkation hat (Abbildung 30)

Weitere *Cinchona*-Alkaloid-Analoga sollten sich in Anlehnung an die Arbeiten von Grethe und Uskokovic<sup>42</sup> über den Aminosäureester **33** darstellen lassen. Eine Alkylierung des Esters führt jedoch teilweise zu mehrfach alkylierten Systemen, was die gezielte Synthese erschwert.<sup>41</sup> Durch die in Kapitel 7 vorgestellte Methode hat man nun Zugang zu den Aminosäureester in optisch reiner Form. Aus dem Aminosäureester **110** wurde nach einer Methode von Shimizu *et al.*<sup>241</sup> das Weinreb-Amid **153** dargestellt (Schema 78). Weinreb-Amide sind in der Organischen Chemie wertvolle, vielseitige „Bausteine“.<sup>242</sup> In dem

<sup>241</sup> Shimizu, T.; Osako, K.; Nakata, T., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2685.

<sup>242</sup> Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R., *J. prakt. Chem.* **1997**, 339, 517-524.

Zusammenhang der o. a. problematischen selektiven Mono-Alkylierung des Esters mit Organometallverbindungen werden Weinreb-Amide benutzt, um ausschließlich monoalkylierte Produkte zu erhalten. Für eine Synthese von Chinin-Analoga hieße das vermutlich höhere Ausbeuten.



Schema 78

Da Weinreb-Amide außerdem Zugang zu unterschiedlichen Funktionsgruppen bieten, kann die Verbindung **153** als weitere wichtige (diastereomerenreine) Ausgangsverbindung für folgende Transformationen der Chinuclidine **34** und **35** angesehen werden.

## 9 Zusammenfassung und Ausblick

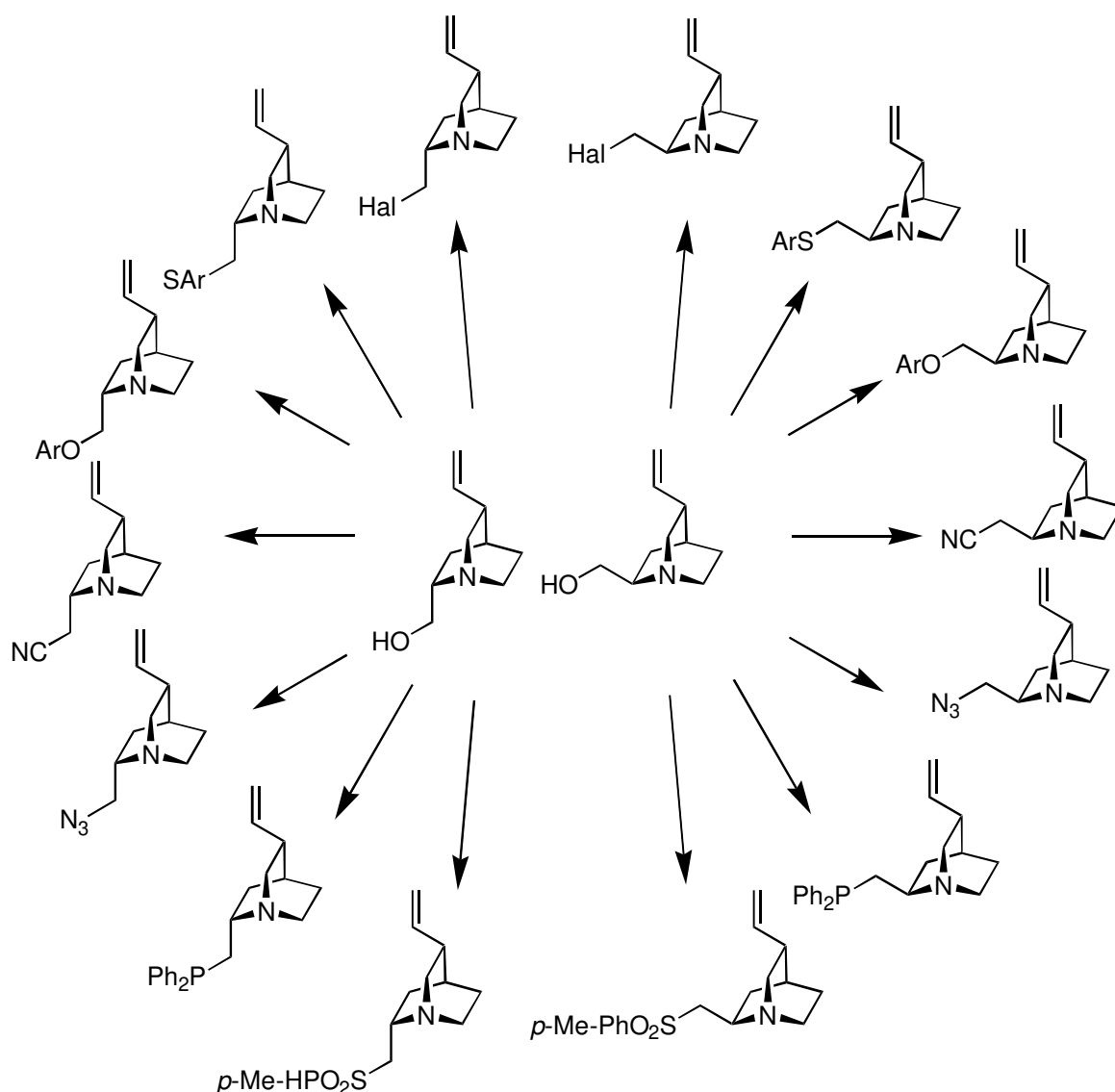
Durch die von H. M. R. Hoffmann *et al.*<sup>43</sup> entwickelte Spaltung der C9-C4'-Bindung der *Cinchona*-Alkaloide war es bereits möglich, enantio- und diastereomerenreine BOC-geschützte Aminoalkohole zu erhalten. Diese Verbindungen besitzen jeweils vier chirale Zentren im Chinuclidingerüst und können daher als wertvolle Vorläufer für effektive Liganden und pharmakologisch interessante Strukturen gelten.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte Übertragung auf größere Ansatzmengen und ein modifizierter Reinigungsprozeß ermöglichte die Gewinnung der freien Aminoalkohole im Labormaßstab.<sup>243</sup> Im Mittelpunkt dieser Dissertation stand die in der Literatur als äußerst schwierig beschriebene Transformation der C9-Hydroxyfunktion dieser und ähnlicher Verbindungen. Dabei war es das Ziel, die Ursache der Reaktionsträgheit dieses Zentrums zu klären und daraus folgernd Strategien und Methoden zu entwickeln, die eine gezielte Umfunktionalisierung ohne Epimerisierung am benachbarten Zentrum ermöglichen.

Im Vorfeld der S<sub>N</sub>2-Reaktion konnte eine sehr effektive, atomökonomische und praktische Methode entwickelt werden, die Hydroxyfunktion zu O-sulfonylieren (Abschnitt 5.2).<sup>58</sup> Zahlreiche Versuche zur nukleophilen Substitution zeigten, daß die Desaktivierung der 2-Hydroxymethylchinuclidine auch durch Anwendung von modernen Methoden nicht in jedem Fall überwunden werden kann. Durch den Einsatz von unterschiedlichen Fluchtgruppen und verschiedenen Nukleophilen (Abschnitt 5.3) konnte ein erster Erklärungsansatz für die bereits lange bekannte Reaktionsträgheit dieser Systeme gegeben werden. Dabei gelang die Synthese der entsprechenden  $\beta$ -Aminoarylthioether und  $\beta$ -Aminophosphine, die ausgezeichnete potentielle chirale Liganden für die asymmetrische Synthesen darstellen, in guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Ergebnisse führten zu einem Verfahren, welches die Einführung der Halogenide I, Br, Cl und F<sup>77</sup> in guten Ausbeuten ermöglichte (Abschnitt 5.4). Für eine beabsichtigte C-C-Bindungsknüpfung stellte sich diese Methode allerdings als ungeeignet heraus.

Die Mitsunobu-Reaktion erwies sich im weiteren Verlauf der Arbeit (Abschnitt 5.5) als weitere geeignete Methode zur Transformation der C9-Hydroxygruppe. Dadurch konnten sowohl Sauerstoff-Nukleophile als auch die Azidgruppe in den Molekülverband eingeführt werden. Die Reduktion unter Staudinger-Bedingungen führte zu den *vicinalen* Diaminen **149** und **150** (Abschnitt 8.2). In einem Eintopf-Verfahren nach Vilarrasa<sup>226</sup> gelang die Darstellung des möglicherweise pharmakologisch interessanten Amids **151** aus dem Azid **76**. Die Azide sind ausgezeichnete Vorläufer für weitere interessante Verbindungsklassen.

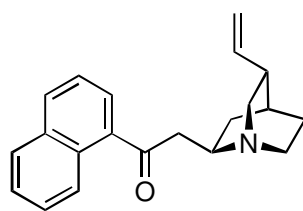
<sup>243</sup> Zur gleichen Zeit wurde bei der Buchler Chininfabrik GmbH, Braunschweig, die Gewinnung dieser Verbindungen im technischen Maßstab entwickelt.



**Schema 79:** Eine Auswahl von Produkten der S<sub>N</sub>2-Untersuchung

Zunächst in mäßigen Ausbeuten führte die Mitsunobu-Reaktion unter Verwendung von Acetoncyanhydrin zur erstmalig erfolgreichen C-C-Bindungsknüpfung an C9 der Aminoalkohole.

Aufgrund der Rückschlüsse und den Erfahrungen aus den erhaltenen Ergebnissen konnte die Cyanierung in ausgezeichneten Ausbeuten durchgeführt werden. Dies gelang durch die Verwendung von CsF unter optimierten Reaktionsbedingungen (Abschnitt 5.6). Die Reaktion erwies sich als sehr sensibel auf die Änderung der einzelnen Reaktionsparameter, so daß ein geeignetes Reaktionssystem erarbeitet werden mußte. Ausschließlich auf diesem Weg gelang auch die Darstellung der C9-Sulfone, die sich durch ihre vielseitigen Möglichkeiten zur weiteren Umsetzung auszeichnen. Aus dem QCD-Cyanid **73** gelang erstmalig die Darstellung eines Vorläufers für unnatürliche *Cinchona*-Alkaloide mit 1,3-Funktionsgruppenabstand (Abschnitt 8.2).

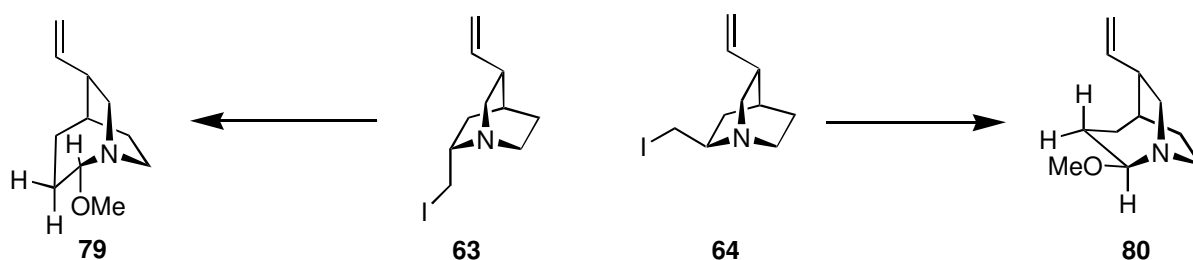


152

Abbildung 31

Eine Reduktion mit DIBALH könnte wie bei Chinin und Chinidin selektiv zu der *erythro*-Verbindung mit natürlicher Konfiguration an C9 führen. Dieser Ansatz bietet die Möglichkeit, eine Vielzahl von *Cinchona*-Alkaloid-Analoga in optisch reiner Form zu synthetisieren, die über einen natürlichen 1,3-Funktionsgruppenabstand verfügen. Interessant wäre es, ihre Fähigkeiten als Ligand in der AD-Reaktion von Sharpless zu untersuchen. Außerdem stellen diese Substanzen pharmakologisch interessante Verbindungen dar, die beispielsweise auf ihre Anwendbarkeit gegen die Malaria getestet werden sollten.

Die Untersuchung der 1941 von Rabe gefundenen *Heterocinchonin*-Umlagerung an QCI/QCD trägt mit zur Klärung des Mechanismus bei.<sup>103</sup> Entgegen den Ergebnissen von Grob gelang es, das Bicyclo[2.2.2]-System in die [3.2.2]-Einheit zu überführen.



Schema 80

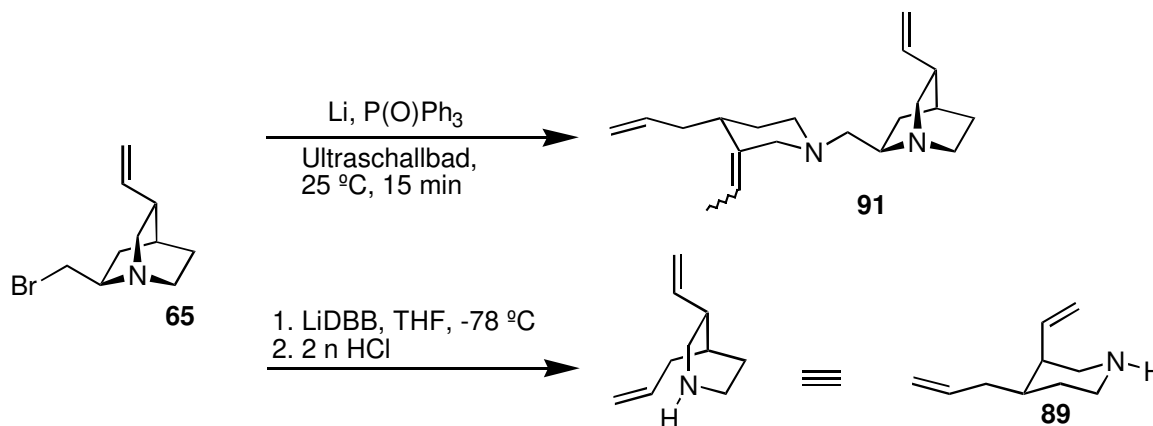
Die Transformation der Vinyl-Seitenkette in dem [3.2.2]-System, beispielsweise zum C-5-Keton, bietet die potentielle Möglichkeit, Vorläufer für Analoga von aza-tricyclischen Chinuclidin-Substanz P-Antagonisten darzustellen.<sup>244</sup> Außerdem stellt diese Umlagerung einen möglichen Weg zu dem entsprechenden Enamin, Halbaminale und Lacton dar, die weitere Ansatzpunkte für interessante Strukturen sind.

Die Umkehrung der Reaktivität (Kapitel 8) an C9 durch Metall-Halogen-Austausch führte unter N1-C2-Bindungsbruch zum entsprechenden enantio- und diastereomerenreinen 3,4-disubstituierten Piperidin **89**. Dabei war ebenfalls die Bildung des C9-Chlorids beobachtet worden, welches formal ein Produkt einer S<sub>N</sub>2-Reaktion darstellt. Die Ausarbeitung spezieller Bedingungen erlaubte die gezielte Synthese dieser Produkte und des neuartigen *vicinalen bis*-

<sup>244</sup> Lowe, J. A.; Drozda, S. E.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R. T.; Snider, R. M.; Longo, K. P.; Nagahisa, A.; Tsuchiya, M., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2831-2840.



tertiären Diamins **91** mit insgesamt fünf bzw. sechs<sup>245</sup> chiralen Zentren in enantio- und diastereomerenreiner Form (Schema 81).



Schema 81

Auf die Bedeutung und mögliche Einsatzgebiete der *vicinalen* Diamine wurde hingewiesen (Abschnitt 8.2).

Die Verwendung der aus den Aminophosphinen dargestellten Phosphinoxide führte in einer Wittig-Horner-Reaktion unter Bildung eines stabilisierten Anions zu den Dienen **98** und **99** (Abbildung 32). Diese Umsetzung stellt ein weiteres Verfahren dar, eine C-C-Bindungsknüpfung an C9 herbeizuführen. Die Verwendung von unterschiedlichsten Ketonen und Aldehyden sollte zu einer Vielzahl weiterer Verbindungen führen, die für die Arbeit mit den Aminoalkoholen QCI und QCD viele zusätzliche und interessante Ansatzpunkte bieten.

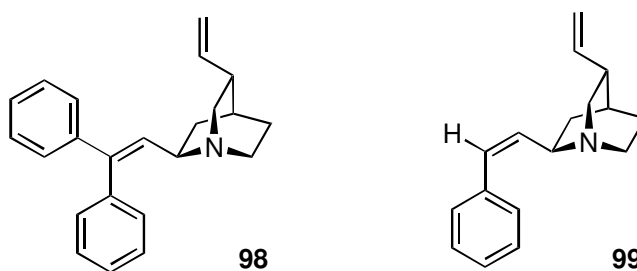


Abbildung 32

Außerdem ermöglichen die Phosphinoxide durch ihre Fähigkeit,  $\alpha$ -Anionen zu stabilisieren, die Alkylierung an C9 mit Alkylhalogeniden<sup>246</sup> ohne Verlust der Phosphinoxidgruppe, die Darstellung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Sulfiden und Sulfonen<sup>247</sup> und die Synthese der C9-

<sup>245</sup> Die detaillierten Untersuchungen dieser Reaktion in seiner Diplomarbeit erlaubten H. Franz die Darstellung der entsprechenden Verbindungen aus QCI und QCD mit und ohne Isomerisierung der Doppelbindung, siehe Fußnote 133.

<sup>246</sup> Hoffmann, A.K.; Tesch, A. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5519.

<sup>247</sup> Shakak, I.; Almog, I.; Bergmann, E. D., *Isr. J. Chem.* **1969**, 7, 585; Shakak, I.; Almog, I., *Synthesis* **1970**, 145; Green, M., *J. Chem. Soc.* **1963**, 1324; William, S.; Wadsworth, Jr. In *Org. Reactions* 25 (2), 91.

Aldehyde<sup>248</sup> eventuell unter milderen Bedingungen als bisher. Die dargestellten Sulfone bieten außerdem über stabilisierte  $\alpha$ -Anionen den Weg zu vielfältiger Transformation des C9-Zentrums.

Eine andere denkbare Variante zur Darstellung stabilisierter C9-Anionen ist die Einführung von Zinn *via*  $S_N2$ -Reaktion. Auf diese Weise könnte die C-C-Bindungsknüpfung auch durch Stille-Kopplung möglich sein.

Die *terminale* C10-C11-Doppelbindung wurde analog zu den *Cinchona*-Alkaloiden gezielt verändert. Die Übertragung der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Sequenz zur Bildung der 10,11-Didehydroverbindungen der *Cinchona*-Alkaloide auf QCI/QCD führte zu den kristallinen Acetylenen **120** und **121**.<sup>218</sup> Die Acetylengruppe öffnet den *Cinchona*-Alkaloiden die Tür zu Palladium-katalysierten *cross-coupling*-Reaktionen.

Die erarbeitete Methode zur O-Sulfonylierung konnte in sehr effizienter Weise auch auf die Acylierung der C9-Hydroxygruppe angewendet werden. Die so geschützten Verbindungen stellten sich im Gegensatz zu den entsprechenden Verbindungen von Chinin und Chinidin als teilweise recht labil heraus. Der Wechsel zu den Silylschutzgruppen ermöglichte über die Osmiumtetroxid-katalysierte Dihydroxylierung der C10-C11-Doppelbindung und anschließende Periodat-Spaltung die Darstellung des C10-Aldehyds **134** (Abbildung 33).

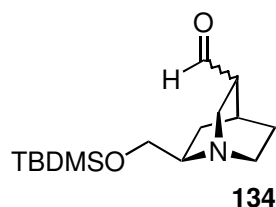


Abbildung 33

Durch die Transformation an C10 bzw. C11 und C9 lassen sich nun eine Vielzahl von funktionalisierten disubstituierten Chinuclidinen darstellen.

Die Darstellung der C9-Aminoaldehyde stellte sich wegen der Anwesenheit des *tertiären* Amins und der intermolekularen Wasserstoff-Brückenbindungen als sehr schwierig heraus. In einer detaillierten Studie wurden drei Methoden erarbeitet, die zum ersten Mal die selektive Oxidation der C9-Hydroxygruppe eines 2-Hydroxymethylchinuclidins erlauben. Mit dem System  $Ag_2CO_3$ /Zeolith wurden direkt die Folgeprodukte **107** einer Aldolreaktion und anschließender Kondensation zur  $\beta,\gamma$ -Doppelbindung der Aldehyde **28** erzeugt (Abbildung

<sup>248</sup> Miller, R. C., *J. A. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5299; Horner, L.; Beck, P.; Toscano, V. G., *Chem. Berichte* **1961**, 94, 1317.

34). Mit einer Variation der Kornblum-Oxidation wurden die Aldehyde gewonnen, die aufgrund ihrer Instabilität sofort weiter umgesetzt werden müssen.

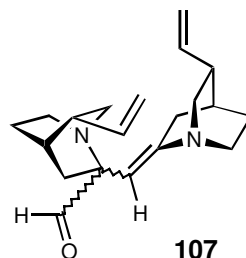
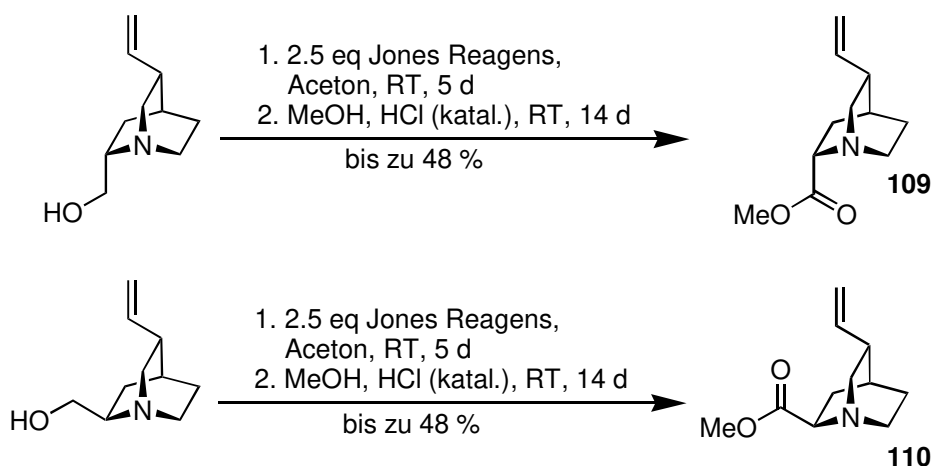


Abbildung 34

Durch die Anwendung der Jones-Oxidation und anschließende Veresterung war die Darstellung der beiden Aminosäuren **109** und **110** in optisch reiner Form möglich. Die Bildung von Chrom-Komplexen ist vermutlich der Grund für die gewünschte Erhaltung der Konfiguration aber auch für die erschwerte Aufarbeitung und Reinigung der Substanzen.



Schema 82

Die diastereomerenreinen Aminosäureester sollten die Darstellung von diastereomerenreinen Chinin-Analoga ermöglichen. Sowohl für die pharmazeutische Industrie als auch für die Organische Synthese (Einsatz als Ligand) ist eine Variation des aromatischen Systems der *Cinchona*-Alkaloide interessant.

Zusammenfassend gilt, daß im Rahmen dieser Arbeit erstmals grundlegende Strategien zur Transformation des QCI-/QCD-Systems entwickelt werden konnten. Eine Reihe aus der Vergangenheit bekannten Probleme konnte durch systematische Untersuchungen des chemischen Verhaltens dieser Systeme gelöst werden, so daß durch die erarbeiteten Methoden eine gezielte Transformation nun möglich ist.

Weitergehende umfangreiche Untersuchungen dieser Verbindungen auf ihre Eignung für die vielen in dieser Arbeit angesprochenen Anwendungen werden bereits an anderer Stelle durchgeführt.

## 10 Experimenteller Teil

### 10.1 Allgemeine Bemerkungen

**$^1\text{H}$ -NMR-Spektren** wurden mit den Spektrometern WP 200, AM 400, AVS 400, AVS 500, DMX 600 der Firma Bruker aufgenommen. Die jeweilige Meßfrequenz ist angegeben. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur und (soweit nicht anders erwähnt) mit Tetramethylsilan als internem Standard. Als Lösungsmittel dienten Deuteriochloroform,  $\text{d}_4$ -Methanol oder  $\text{d}_6$ -DMSO. Die Charakterisierung der Signale erfolgt durch Angabe ihrer chemischen Verschiebung ( $\delta$  in ppm), der Signalmultiplizität, der Kopplungskonstanten ( $J$  in Hz) und der Integration (Anzahl H-Atome). Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, b = breites Signal, st = Sechstett und Kombinationen.

**$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren** wurden mit den oben genannten Spektrometern der Firma Bruker bei Raumtemperatur mit (soweit nicht anders erwähnt) Tetramethylsilan als internem Standard nach dem BB-, APT- oder DEPT-Verfahren aufgenommen. Das Lösungsmittel und die chemische Verschiebung  $\delta$  in ppm sind jeweils angegeben. Die Meßfrequenz betrug 50 MHz (WP200), 100 MHz (AM 400, AVS 400), 125 MHz (AVS 500) bzw. 150 MHz (DMX 600).

**Zweidimensionale HH-/CH-COSY-, HMQC-, HMBC-Spektren** wurden mit dem AM 400, AVS 400 bzw. DMX 600 aufgenommen. HSQC- und NOESY-, Spektren wurden am AVS 500 erhalten. ROESY-Spektren wurden mit dem AVS 500 bzw. DMX 600 aufgenommen.

**$^{15}\text{N}$ -NMR-Spektren** wurden mit dem AVS 500 bei Raumtemperatur aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Benzol. Die Meßfrequenz betrug 50 MHz.

**Infrarot-Spektren (IR)** wurden mit einem Elektrophotometer 580 und einem FT-Spektrometer 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die jeweiligen Aufnahmetechniken sind gekennzeichnet. Charakteristische Banden sind in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Die als Maß für die Intensitäten verwendeten Abkürzungen bedeuten im einzelnen: s = stark, m = mittel, w, schwach, b = breit.

**Massenspektren (MS, MS-FAB, HR-MS)** wurden mit den Massenspektrometern MAT 312 der Firma Finnigan oder Autospec der Firma VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die Signalintensitäten sind in Prozent auf den Basispeak bezogen angegeben. MS-FAB-Spektren wurden bei Raumtemperatur in *m*-Nitrobenzylalkohol gemessen.

**Drehwerte** wurden mit einem Polarimeter Perkin-Elmer 341 bei 20.0 °C ermittelt. Die Wellenlänge des monochromatischen Lichts betrug 589 nm (Natrium-D-Linie); die jeweilige Konzentration (in 10 mg/ml) ist angegeben.

**Schmelzpunkte** wurden mit einer Büchi-Apparatur nach Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert.

**Gaschromatographische Untersuchungen (GC)** wurden an einem HP 5890 II-Gaschromatograph der Firma Hewlett-Packard mit Kapillarsäule und Flammenionisationsdetektor durchgeführt. Als Trägergas diente Stickstoff, die Integration der Signale erfolgte mit einem HP 3896 Integrator

**Kugelrohrdestillationen** wurden mit einem GKR 50 Gerät der Firma Büchi durchgeführt. Die Angaben über die Destillationstemperatur beziehen sich dabei auf das Luftbad.

**Reaktionen im Ultraschallbad** wurden mit dem Gerät Omnilab T 480/H-2 (HF-Frequenz: 35 kHz) bei etwa 30 °C (Wasserkühlung) durchgeführt.

**Dünnschichtchromatographie (DC)** wurde auf Silica-beschichteten Aluminiumfolien 60 F<sub>254</sub> (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma E. Merck durchgeführt. Die DC-Karten wurden mit DNPH- oder Bromkresolgrün-Tauchreagentien angefärbt.

**Säulenchromatographie** erfolgte mit Kieselgel der Firma Baker (60-80 µm Korngröße unter leichtem Überdruck und mit den angegebenen Laufmitteln. Die Rohprodukten wurden grundsätzlich vor der Säulenchromatographie auf Kieselgel aufgezogen.

**Die Nomenklatur** richtete sich für die Chinuclidin-Verbindungen nach den IUPAC-Regeln. Für die *Cinchona*-Alkaloide wurde die Nomenklatur nach Rabe verwendet, die in der folgenden Abbildung von Cinchonidin dargestellt ist:

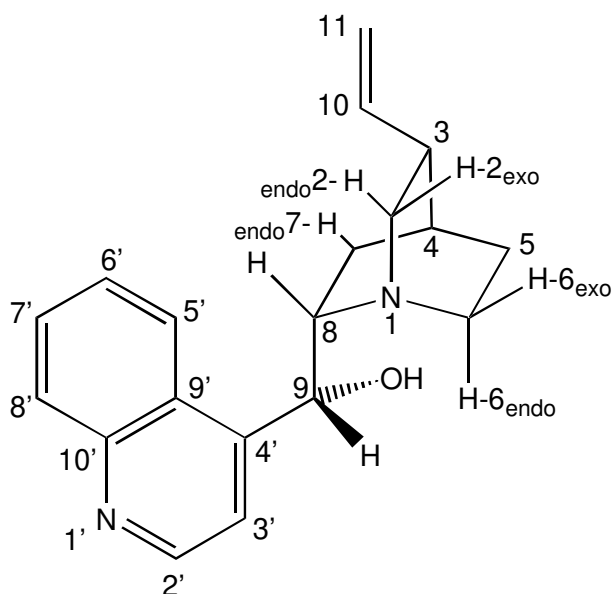


Abbildung 35

**Die Numerierung** kann bei den Chinuclidinen aus Gründen der Übersichtlichkeit von den IUPAC-Regeln abweichen.

### 10.2 Darstellung der Verbindungen und Versuchsbeschreibungen

- Alle Versuche unter Verwendung von absoluten (abs.) Lösungsmitteln wurden in ausgeheizten Glasgefäßen unter Inertgas (Stickstoff, Argon) durchgeführt.
- Die im folgenden angegebenen Temperaturen sind externe Badtemperaturen. Lösungsmittel wurden nur destilliert eingesetzt. Absolute Lösungsmittel sind nach gängigen Vorschriften getrocknet und über Molekularsieben oder Natrium aufbewahrt worden.<sup>249</sup> THF wurde über Na/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre destilliert. Die Destillation von Diethylether erfolgte über Na unter Argonatmosphäre.

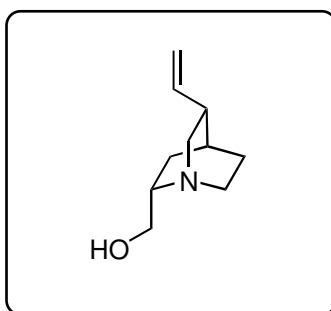
#### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Aminoalkohole 34 und 35:

In einem 4 l Dreihals-Kolben werden 4 eq  $\text{LiAlH}_4$  in trockenem THF (1 ml/mmol Edukt) aufgeschlämmt. Unter Rühren mit einem KPG-Rührer (mit Teflonhülse) werden bei 0 °C 6.5 eq Isopropanol vorsichtig zugegeben. Der entstehende Wasserstoff wird in einem Ballon aufgefangen, der in regelmäßigen Abständen geleert wird. Danach wird ebenfalls bei 0 °C das in THF gelöste (4 ml/mmol) *Cinchona*-Alkaloid (Chinin oder Cinchonidin bzw. Chinidin oder Cinchonin) langsam zugegeben. Direkt nach Zugabe wird der Ballon durch ein  $\text{CaCl}_2$ -Trockenrohr ausgetauscht. Bei Raumtemperatur wird nun für etwa 30-40 d gerührt (die Reaktion kann DC-kontrolliert werden).

<sup>249</sup> Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Ed., Pergamon Press, Oxford, 1988

Zur Aufarbeitung werden 1.86 ml Wasser, 1.86 ml 15 %ige NaOH und 18.6 ml Wasser (bezogen auf 100 mmol LAH) nacheinander zugegeben. Der entstehende Niederschlag wird abgenutscht und mit Dichlormethan gewaschen. Der Filterkuchen wird anschließend zweimal mit Dichlormethan aufgekocht und abfiltriert (stattdessen kann das Rohprodukt auch durch eine Soxhlet-Apparatur in einer kontinuierlichen fest/flüssig-Extraktion vom Aluminiumhydroxid befreit werden). Die organischen Phasen werden einrotiert und vereinigt. Der Rückstand wird auf Silicagel aufgezogen und säulenchromatographisch (beginnend: MTBE/MeOH, 5:1) gereinigt. Man steigert die Polarität des Laufmittels bis man mit einem Gemisch aus Methanol/Ammoniak arbeitet. Die den Aminoalkohol enthaltende Fraktion wird im Kugelrohr einem weiteren Reinigungsschritt unterworfen. Ab 120 °C im Ölpumpenvakuum destilliert das Produkt über. Zur vollständigen Destillation muß die Temperatur schrittweise bis auf 180 °C geregelt werden.

Darstellung von (1S,2S,4S,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **34**:



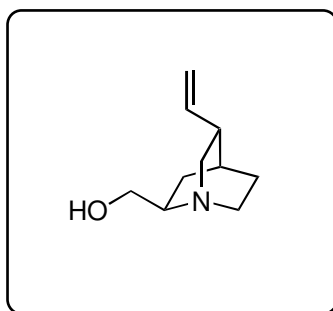
86 g (265 mmol) Chinin wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Nach der Kugelrohrdestillation wurden 16.4 g (98.2 mmol, 37 % Ausbeute) QCI als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

*Summenformel:*  $C_{10}H_{17}NO$

*Molmasse:* 167.25

$^{15}N$ -NMR:  $\delta_N$  357.4 ppm

(1S,2R,4S,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **35**:



86 g (265 mmol) Chinidin wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Nach der Kugelrohrdestillation wurden 13.73 g (82.2 mmol, 31 % Ausbeute) QCD als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

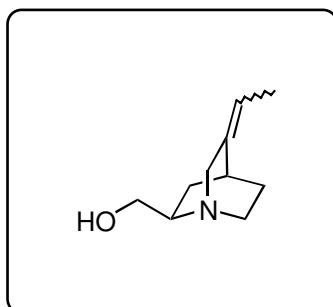
Summenformel:  $C_{10}H_{17}NO$

Molmasse: 167.25

$^{15}N$ -NMR:  $\delta_N$  358.6 ppm

Die erhaltenen Spektren stimmen mit denen der Referenzproben überein<sup>250</sup>.

(5-Ethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl-)-methanol **41**, 1:1 E/Z-Gemisch:



400 mg (1.235 mmol) *Iso*-Chinidin **40** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Nach der Kugelrohrdestillation wurden 16.4 g (98.2 mmol, 37 % Ausbeute) QCI als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 12 % (0.15 mmol, 25 mg)

Summenformel:  $C_{10}H_{17}NO$

Molmasse: 167.25

<sup>250</sup> Die Aminoalkohole QCI und QCD sind kommerziell erhältlich (Buchler Chininfabrik GmbH, Braunschweig.; Aldrich)



**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3336 (mb), 3008 (m), 2944 (s), 2876 (m), 1644 (m), 1620 (w), 1448 (m), 1412 (w), 1384 (w), 1324 (w), 1236 (m), 1088 (w), 1064 (m), 1048 (m), 1016 (m), 992 (w), 612 (w) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  3.88-3.84 (m, 1 H, H-10), 3.83-3.78 (m, 1 H, H-10), 3.61-3.38 (m, 10 H, H-2, H-2, H-7, H-7, H-6, H-6, H-9, H-9, H-9, H-9) 3.26-3.17 (m, 2 H, H-6, H-6), 3.14-3.05 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.42-2.38 (m, 2 H, H-4, H-4), 1.95-1.87 (m, 2 H, H-3, H-3), 1.84-1.65 (m, 4 H, H-8, H-8, H-8, H-8), 1.51-1.48 (m, 3 H, C-11), 1.47-1.45 (m, 3 H, H-11), 1.16-1.10 (m, 2 H, H-3, H-3)

**MS  $m/z$ :**

167 (M<sup>+</sup>, 100), 150 (68.11), 136 (89.46), 124 (22.44), 119 (4.78), 108 (38.79), 95 (14.12), 91 (12.88), 85 (10.79), 72 (26.31)

**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Mesylate 53, 55 und 145 und der Acetate 122 und 124:****Methode A:**

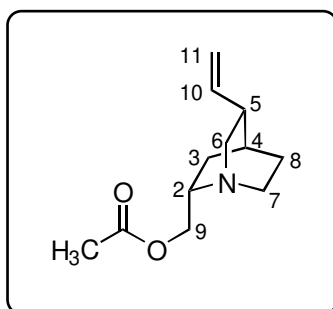
Der Aminoalkohol wird in THF (3 ml/mmol Edukt) gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit Mesylchlorid bzw. Acetylchlorid (1.2 eq) versetzt. Bei der Zugabe bildet sich ein weißer Feststoff. Die Mischung wird für weitere 10 min bei RT gerührt. Anschließend wird der Feststoff durch Filtration abgetrennt. Nach Trocknen an der Luft wird das Salz in Chloroform gelöst. Dazu werden 2 eq K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (fest) gegeben und die Mischung für 10 min gerührt. Nach Filtration und Waschen des Filtrerrückstands mit Chloroform wird das mesylierte bzw. acetylierte Produkt in reiner Form erhalten.

**Methode B:**

Der Aminoalkohol wird in DCM (5 ml/mmol Edukt) gelöst und mit 2 eq. NEt<sub>3</sub> versetzt. Bei 0 °C wird tropfenweise Mesylchlorid bzw. Acetylchlorid (1.3 eq) zugegeben. Nach 10 min bildet sich ein weißer Feststoff. Die Reaktionsmischung wird auf RT gebracht und für weitere 30 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt, wobei sich der Feststoff auflöst. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit CHCl<sub>3</sub> oder DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt kann säulenchromatographisch gereinigt werden (MTBE/MeOH, 10:1). Danach wird das Produkt als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Methode B wurde für die Mesylate benutzt, wenn das Rohprodukt sofort weiter eingesetzt werden sollte.

(1S,2S,4S,5R)-2-(Acetoxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **122**:



300 mg (1.8 mmol) QCI **34** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 97 % (1.75 mmol, 365 mg)

Summenformel:  $C_{12}H_{19}NO_2$

Molmasse: 209.14

#### Drehwert:

$[\alpha]_D = 32^\circ$  ( $c$  1.45,  $CH_2Cl_2$ )

#### IR ( $CHCl_3$ ):

$\nu$  3076 (w), 2936 (s), 2864 (m), 1740 (s), 1636 (m), 1452 (m), 1372 (m), 1320 (w), 1244 (m), 1152 (m), 1108 (m), 1040 (m), 992 (m), 912 (m), 604 (m)  $cm^{-1}$

#### $^1H$ NMR (400 MHz):

$\delta_H$  5.88 (ddd, 1 H,  $^3J_{trans} = 17.6$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.5$  Hz,  $^2J = 7.4$  Hz, H-10), 5.08 (ddd, 1 H,  $^3J_{trans} = 17.6$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-11<sub>trans</sub>), 5.07 (ddd, 1 H,  $^3J_{cis} = 10.3$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-11<sub>cis</sub>), 4.11 (dd, 1 H,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^2J = 11.8$  Hz, H-9), 4.04 (dd, 1 H,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^2J = 11.8$  Hz, H-9), 3.25 (dd, 1 H,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.2-2.9 (m, 2 H, H-7<sub>endo</sub>, H-2), 2.82-2.71 (m, 2 H, H-7<sub>exo</sub>, H-6<sub>exo</sub>), 2.41-2.32 (m, 1 H, H-5), 2.09 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1.96-1.87 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.83-1.78 (m, 1 H, H-4), 1.64-1.51 (m, 2 H, H-8), 1.01-0.94 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

#### $^{13}C$ NMR (100 MHz):

$\delta_C$  171.21 (C=O), 141.04 (CH, C-10), 114.85 ( $CH_2$ , C-11), 64.67 ( $CH_2$ , C-9), 54.84 ( $CH_2$ , C-6), 54.39 (CH, C-2), 40.49 ( $CH_2$ , C-7), 39.16 (CH, C-5), 27.25 (CH, C-4), 27.24 ( $CH_2$ , C-8), 24.60 ( $CH_2$ , C-3), 21.00 ( $\underline{CH_3}$ )

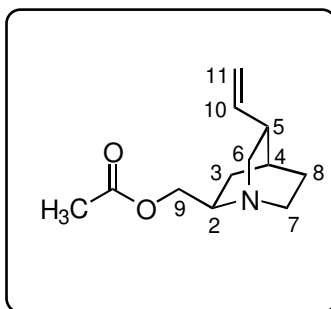
#### MS $m/z$ :

209 ( $M^+$ , 8.71), 197 (1.21), 168 (7.45), 167 (2.78), 150 (17.12), 137 (11.68), 136 (100), 129 (6.04), 114 (7.11), 108 (5.95), 95 (6.44), 81 (11.72), 72 (22.68)

HRMS:

berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 209.1413, gefunden: 209.1416.

(1S,2R,4S,5R)-2-(Acetoxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **124**:



300 mg (1.8 mmol) QCD **35** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 94 % (1.69 mmol, 354 mg)

Summenformel: C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

Molmasse: 209.14

**Drehwert:**

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 119° (c 1.35, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3080 (w), 3008 (w), 2940 (s), 2876 (m), 1736 (s), 1636 (m), 1456 (m), 1420 (w), 1376 (m), 1324 (m), 1248 (m), 1036 (m), 992 (m), 916 (m), 604 (m) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  5.85 (ddd, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>trans</sub> = 17.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>cis</sub> = 10.6 Hz, <sup>2</sup>*J* = 7 Hz, H-10), 5.06 (ddd, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>cis</sub> = 10.6 Hz, <sup>2</sup>*J* = 1.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, H-11<sub>cis</sub>), 5.04 (ddd, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>trans</sub> = 17.1 Hz, <sup>2</sup>*J* = 1.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, H-11<sub>trans</sub>), 4.12 (dd, 1 H, <sup>3</sup>*J* = 9 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.8 Hz, H-9), 4.02 (dd, 1 H, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.8 Hz, H-9), 3.18-2.86 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6<sub>endo</sub>, H-2), 2.75 (ddd, 1 H, <sup>2</sup>*J* = 14.3 Hz, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 2.34-2.25 (m, 1 H, H-5), 2.08 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.81-1.76 (m, 1 H, H-4), 1.68-1.49 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3<sub>endo</sub>), 1.35-1.27 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  139.92 (CH, C-10), 114.93 (CH<sub>2</sub>, C-11), 64.28 (CH<sub>2</sub>, C-9), 54.55 (CH, C-2), 48.63 (CH<sub>2</sub>, C-6), 46.87 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.43 (CH, C-5), 27.41 (CH, C-4), 26.38 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.96 (CH<sub>2</sub>, C-3), 21.05 (CH<sub>3</sub>)

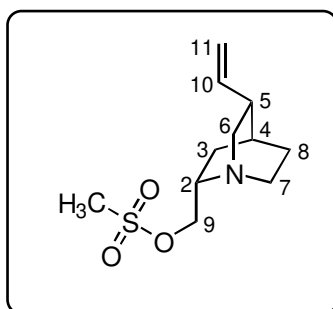
MS  $m/z$ :

209 ( $M^+$ , 9.41), 168 (6.51), 167 (3.43), 166 (5.77), 150 (17.33), 137 (12.17), 136 (100), 129 (5.94), 114 (7.36), 108 (5.88), 95 (6.31), 81 (12.46), 72 (23.12)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{12}H_{19}NO_2$ : 209.1413, gefunden: 209.1415.

(1S,2S,4S,5R)-2-(Methylsulfonylmethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 53:



300 mg (1.8 mmol) QCI **34** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 95 % (1.71 mmol, 420 mg)

Summenformel:  $C_{11}H_{19}NO_3S$

Molmasse: 245.34

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = -19.5^\circ$  ( $c$  0.99,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3072 (w), 2936 (s), 1724 (s), 1636 (w), 1452 (m), 1416 (m), 1396 (m), 1352 (m), 1224 (m), 1172 (s), 1112 (m), 1052 (m), 984 (m), 964 (m), 920 (m), 828 (m), 748 (m), 668 (m)  $cm^{-1}$

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):**

$\delta_H$  5.94-5.83 (m, 1 H, H-10), 5.10-5.04 (m, 2 H, H-11, H-11), 4.24 (dd, 1 H,  $^2J = 10.8$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz, H-9), 4.11 (dd, 1 H,  $^2J = 10.8$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, H-9), 3.19 (dd, 1 H,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.20-3.12 (m, 1 H, H-2), 3.09 (s, 3 H,  $\underline{CH_3}$ ), 3.04-2.94 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 2.76-2.68 (m, 2 H, H-7<sub>exo</sub>, H-6<sub>exo</sub>), 2.37-2.29 (m, 1 H, H-5), 1.94-1.85 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.82-1.77 (m, 1 H, H-4), 1.61-1.47 (m, 2 H, H-8, H-8), 0.97-0.89 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**

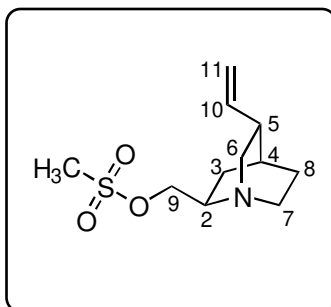
$\delta_{\text{C}}$  141.21 (CH, C-10), 114.72 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 69.27 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 55.47 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 54.83 (CH, C-2), 40.86 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 39.40 (CH, C-5), 37.86 ( $\text{CH}_3$ ), 27.58 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.15 (CH, C-4), 24.46 ( $\text{CH}_2$ , C-3)

**MS  $m/z$ :**

245 ( $\text{M}^+$ , 8.81), 218 (1.36), 204 (5.33), 190 (1.65), 166 (7.36), 150 (21.45), 137 (11.23), 136 (100), 122 (2.07), 108 (5.14), 96 (7.12), 79 (14.30)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ : 245.3428, gefunden: 245.3426.

**(1S,2R,4S,5R)-2-(Methylsulfonylmethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 55:**

300 mg (1.8 mmol) QCD **35** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 95 % (1.71 mmol, 420 mg)

Summenformel:  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$

Molmasse: 245.34

**Drehwert:**

$[\alpha]_{\text{D}} = 124.7^\circ$  ( $c$  1.35,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3072 (w), 2964 (s), 2944 (s), 1722 (s), 1636 (m), 1452 (m), 1356 (m), 1231 (s), 1176 (s), 1100 (m), 1036 (m), 968 (m), 920 (m), 832 (m), 740 (m)  $\text{cm}^{-1}$

 **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  5.92 (ddd, 1 H,  $^3J_{\text{trans}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.5$  Hz,  $^2J = 7.2$  Hz, H-10), 5.08 (ddd, 1 H,  $^3J_{\text{trans}} = 17.3$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-11<sub>trans</sub>), 5.06 (ddd, 1 H,  $^3J_{\text{cis}} = 10.5$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-11<sub>cis</sub>), 4.25 (dd, 1 H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^2J = 10.9$  Hz, H-9), 4.12 (dd, 1 H,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^2J = 10.9$  Hz, H-9), 3.21-2.84 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6<sub>endo</sub>, H-2), 3.11 (s, 3 H,

CH<sub>3</sub>), 2.76 (ddd, 1 H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, H-6<sub>exo</sub>), 2.39-2.29 (m, 1 H, H-5), 1.79-1.75 (m, 1 H, H-4), 1.74-1.65 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.64-1.55 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.43-1.35 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

### <sup>13</sup>C NMR ( 100 MHz):

δ<sub>C</sub> 141.42 (CH, C-10), 116.07 (CH<sub>2</sub>, C-11), 70.67 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.50 (CH, C-2), 50.12 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.48 (CH<sub>2</sub>, C-7), 41.20 (CH, C-5), 37.75 (CH<sub>3</sub>), 29.25 (CH, C-4), 29.25 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.79 (CH<sub>2</sub>, C-3)

### MS *m/z*:

245 (M<sup>+</sup>, 12.45), 226 (3.78), 204 (8.12), 190 (1.46), 166 (7.17), 150 (31.45), 136 (100), 129 (2.41), 120 (3.68), 107 (7.78), 95 (17.63), 85 (2.08), 79 (19.32)

### HRMS

berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S: 245.3428, gefunden: 245.3431.

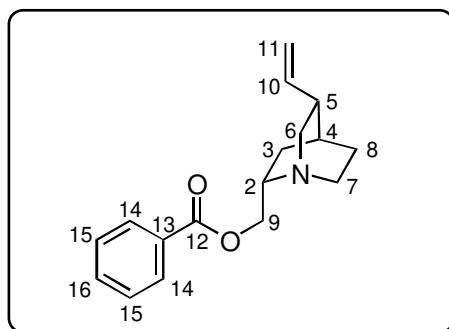
### Allgemeine Vorschrift für die Benzoate **123** und **125** die Tosylate **54** und **56**:

Der Aminoalkohol wird in DCM (5 ml/mmol Edukt) gelöst und bei 0 °C vorsichtig mit Benzoylchlorid bzw. *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.3 eq) versetzt. Diese Mischung wird für 6 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM oder CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer abgezogen.

Gegenenfalls kann das Produkt säulenchromatographisch gereinigt werden (MeOH/MTBE, 1:10).

### (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-(Benzoyloxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **123**:



300 g (1.8 mmol) QCI **34** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 88 % (1.59 mmol, 431 mg)

*Summenformel:*  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

*Molmasse:* 271.16

**Drehwert:**

$[\alpha]_{\text{D}} = 21^\circ$  ( $c$  1.4,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3064 (m), 2944 (s), 2876 (m), 1716 (s), 1636 (m), 1600 (m), 1368 (m), 1340 (m), 1316 (m), 1272 (s), 1176 (m), 1116 (s), 1068 (m), 1024 (m), 992 (m), 916 (m), 824 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  8.12-8.05 (m, 2 H, H-14, H-14), 7.58-7.46 (m, 1 H, H-16), 7.44-7.37 (m, 2 H H-15, H-15), 5.90 (ddd, 1 H,  $^3J_{\text{trans}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.1$  Hz,  $^2J = 7.4$  Hz, H-10), 5.1 (ddd, 1 H,  $^3J_{\text{trans}} = 17.1$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-11<sub>trans</sub>), 5.08 (ddd, 1 H,  $^3J_{\text{cis}} = 10.3$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-11<sub>cis</sub>), 4.45 (dd, 1 H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^2J = 11.7$  Hz, H-9), 4.31 (dd, 1 H,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, H-9), 3.33 (dd, 1 H,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.44-3.35 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 3.23-3.13 (m, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.93-2.81 (m, 2 H, H-2, H-6<sub>exo</sub>), 2.46-2.37 (m, 1 H, H-5), 2.06-1.97 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>), 1.88-1.84 (m, 1 H, H-4), 1.68-1.62 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.19-1.12 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  166.31 (CH, C=O), 141.00 (CH, C-10), 133.09 (CH, C-16), 129.91 (CH, C-14), 128.42 (C<sub>q</sub>, C-13), 127.84 (CH, C-15) 115.13 (CH<sub>2</sub>, C-11), 65.62 (CH<sub>2</sub>, C-9), 54.59 (CH<sub>2</sub>, C-6), 54.73 (CH, C-2), 41.01 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.12 (CH, C-5), 27.43 (CH, C-4), 27.26 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.82 (CH<sub>2</sub>, C-3)

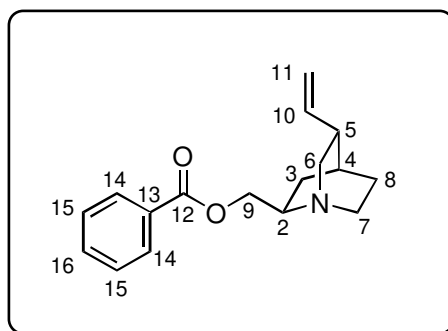
**MS  $m/z$ :**

271 ( $\text{M}^+$ , 6.64), 230 (4.41), 166 (7.82), 150 (11.67), 137 (10.74), 136 (100), 122 (4.45), 105 (41.43), 95 (3.12), 82 (4.12), 77 (20.45), 67 (3.54)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : 271.1573, gefunden: 271.1572.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(Benzoyloxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **125**:



300 mg (1.8 mmol) QCD **35** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 85 % (1.53 mmol, 415 mg)

Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Molmasse: 271.16

**Drehwert:**

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 86.7° (c 1.45, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3062 (m), 2942 (s), 2876 (m), 1719 (s), 1636 (m), 1600 (m), 1368 (m), 1342 (m), 1316 (m), 1272 (s), 1176 (m), 1118 (s), 1058 (m), 1020 (m), 992 (m), 916 (m), 824 (m) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  8.09-8.04 (m, 2 H, H-14, H-14), 7.54-7.48 (m, 1 H, H-16), 7.41-7.35 (m, 2 H, H-15, H-15), 5.88 (dddd, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>trans</sub> = 16.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>cis</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, H-10), 5.10-5.04 (m, 2 H, H-11, H-11), 4.46 (dd, 1 H, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.7 Hz, H-9), 4.28 (dd, 1 H, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.7 Hz, H-9), 3.34-2.93 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6<sub>endo</sub>, H-2), 2.87 (ddd, 1 H, <sup>2</sup>*J* = 14.16 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, H-6<sub>exo</sub>), 2.39-2.3 (m, 1 H, H-5), 1.86-1.8 (m, 1 H, H-4), 1.73-1.6 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3<sub>endo</sub>), 1.51-1.43 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  166.67 (C=O), 139.72 (CH, C-10), 132.87 (CH, C-16), 130.03 (CH, C-14), 129.74 (C<sub>q</sub>, C-13), 127.68 (CH, C-15), 115.05 (CH<sub>2</sub>, C-11), 64.96 (CH<sub>2</sub>, C-9), 54.62 (CH, C-2), 48.57 (CH<sub>2</sub>, C-6), 47.09 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.28 (CH, C-5), 27.37 (CH, C-4), 26.19 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.19 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**<sup>15</sup>N-NMR:**  $\delta_{\text{N}}$  354.6 ppm

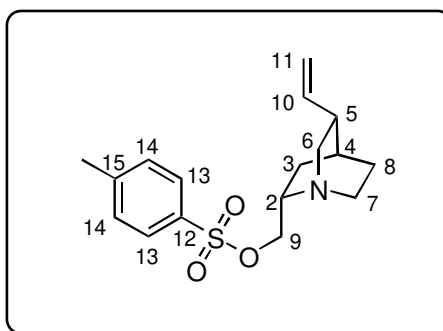


**MS  $m/z$ :**

271 ( $M^+$ , 11.69), 230 (9.78), 216 (2.62), 191 (100), 166 (12.45), 150 (25.07), 144 (2.54), 136 (64.78), 122 (4.85), 116 (9.42), 105 (99.54), 95 (5.25), 82 (8.48), 77 (53.72), 67 (5.27)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{17}H_{21}NO_2$ : 271.1573, gefunden: 271.1574.

**(1S,2S,4S,5R)-2-(p-Methylphenylsulfonylmethyl)-5-vinyl -1-azabicyclo[2.2.2]octan 54:**

300 g (1.8 mmol) QCI **34** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

*Ausbeute:* 86 % (1.55 mmol, 498 mg)

*Summenformel:*  $C_{17}H_{23}NO_3S$

*Molmasse:* 321.14

*Schmelzpunkt:* 32 °C

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 18^\circ$  ( $c$  1.05,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  2948 (s), 2888 (m), 2868 (m), 1636 (m), 1600(w), 1452 (m), 1356 (m), 1231 (s), 1176 (m), 1100 (s), 1036 (m), 968 (m), 920 (m), 832 (m), 740 (m)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  7.81 (d, 2 H,  $^3J = 8.5$  Hz, H-13, H-13), 7.35 (d, 2 H,  $^3J = 8.5$  Hz, H-14, H-14), 5.82 (ddd, 1 H,  $^3J_{trans} = 17.6$  Hz,  $^3J_{cis} = 9.9$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, H-10), 5.02 (ddd, 1 H,  $^3J_{trans} = 17.6$  Hz,  $^2J = 1.6$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-11<sub>trans</sub>), 5.01 (ddd, 1 H,  $^3J_{cis} = 9.6$  Hz,  $^2J = 1.6$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, H-11<sub>cis</sub>), 3.99 (dd, 1 H,  $^3J = 10.1$  Hz,  $^2J = 8$  Hz, H-9), 3.94 (dd, 1 H,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, H-9), 3.11 (dd, 1 H,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz, H-6<sub>endo</sub>), 3.08-2.73 (m, 2 H, H-7<sub>endo</sub>, H-2), 2.67-2.57 (m, 2 H, H-7<sub>exo</sub>, H-6<sub>exo</sub>), 2.45 (s, 3 H,  $\underline{CH_3}$ ), 2.31-2.22 (m, 1 H, H-5), 1.87-

1.78 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.76-1.71 (m, 1 H, H-4), 1.55-1.38 (m, 2 H, H-8), 0.97-0.89 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

δ<sub>C</sub> 144.78 (C<sub>q</sub>, C-15), 141.42 (CH, C-10), 133.22 (C<sub>q</sub>, C-12), 129.83 (CH, C-14), 127.99 (CH, C-13), 114.55 (CH, C-11), 70.83 (CH<sub>2</sub>, C-9), 55.60 (CH<sub>2</sub>, C-6), 54.37 (CH, C-2), 41.20 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.42 (CH, C-5), 27.53 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.14 (CH, C-4), 24.72 (CH<sub>2</sub>, C-3), 21.65 (CH<sub>3</sub>)

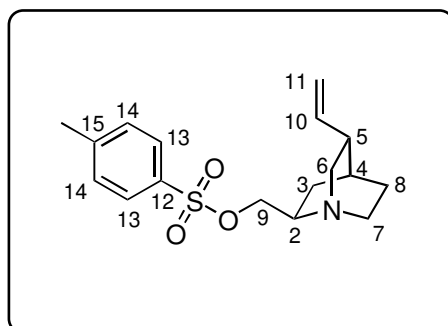
**MS *m/z*:**

321 (M<sup>+</sup>, 8.73), 280 (4.48), 226 (1.05), 166 (6.04), 150 (19.57), 137 (12.78), 136 (100), 123 (2.40), 108 (3.54), 91 (20.40), 81 (9.18)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S: 321.1395, gefunden: 321.1398.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(*p*-Methylphenylsulfonylmethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **56**:



300 g (1.8 mmol) QCD **35** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 86 % (1.55 mmol, 498 mg)

*Summenformel:* C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S

*Molmasse:* 321.14

**Drehwert:**

[α]<sub>D</sub> = 198.6° (c 1.35, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

ν 2944 (s), 2876 (m), 1636 (m), 1600 (w), 1456 (m), 1400 (m), 1364 (m), 1288 (m), 1232 (s), 1176 (m), 1096 (s), 1056 (m), 976 (m), 936 (m), 920 (m) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  7.81 (d, 2 H,  $^3J = 8.3$  Hz, H-13, H-13), 7.34 (d, 2 H,  $^3J = 8.3$  Hz, H-14, H-14), 5.74 (ddd, 1 H,  $^3J_{\text{trans}} = 17.3$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.5$  Hz,  $^2J = 7$  Hz, H-10), 4.98 (ddd, 1 H,  $^3J_{\text{cis}} = 10.5$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-11<sub>cis</sub>), 4.95 (ddd, 1 H,  $^3J_{\text{trans}} = 17.1$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-11<sub>trans</sub>), 3.99 (dd, 1 H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^2J = 10.1$  Hz, H-9), 3.92 (dd, 1 H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^2J = 10.1$  Hz, H-9), 3.06-2.75 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6<sub>endo</sub>, H-2), 2.52-2.45 (m, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) 2.25-2.16 (m, 1 H, H-5), 1.75-1.7 (m, 1 H, H-4), 1.59-1.53 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.53-1.44 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.29-1.2 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

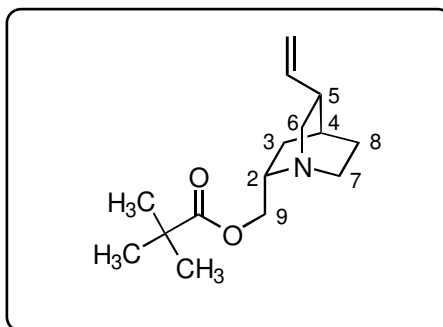
$\delta_{\text{C}}$  144.75 (C<sub>q</sub>, C-15), 140.02 (CH, C-10), 133.21 (C<sub>q</sub>, C-12), 129.80 (CH, C-14), 128.00 (CH, C-13), 114.70 (CH<sub>2</sub>, C-11), 70.32 (CH<sub>2</sub>, C-9), 54.33 (CH, C-2), 49.00 (CH<sub>2</sub>, C-6), 47.61 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.48 (CH, C-5), 27.22 (CH, C-4), 26.48 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.99 (CH<sub>2</sub>, C-3), 21.64 (CH<sub>3</sub>)

**MS *m/z*:**

321 (M<sup>+</sup>, 35.44), 280 (14.52), 266 (3.48), 226 (4.04), 211 (2.87), 191 (2.62), 179 (1.45), 166 (32.54), 150 (71.68), 136 (100), 123 (3.83), 109 (10.34), 91 (43.53), 80 (22.74)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S: 321.1395, gefunden: 321.1397.

**(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(Pivaloyloxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **126**:**

300 mg (1.8 mmol) QCI **34** werden in DCM (5 ml/mmol Edukt) gelöst und mit 2 eq (3.6 mmol, 364 mg, 0.466ml) Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C abgekühlt. Danach erfolgt die langsame Zugabe von 1.2 eq Pivaloylchlorid (2.16 mmol, 260mg, 266 ml). Die Mischung wird für 20 min bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM oder CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man das Produkt als hochviskoses farbloses Öl.

*Ausbeute:* 91 % (1.64 mmol, 412 mg)

*Summenformel:*  $C_{15}H_{25}NO_2$

*Molmasse:* 251.37

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 121^\circ$  ( $c$  1.315,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  2940 (s), 2872 (m), 1720 (s), 1636 (w), 1480 (m), 1456 (m), 1400 (w), 1364 (w), 1324 (w), 1284 (s), 1232 (m), 1156 (s), 1108 (w), 1080 (w), 1056 (w), 1032 (w), 984 (m), 940 (w), 916 (m), 860 (w), 828 (w)  $cm^{-1}$

**$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  5.89 (dddd, 1 H,  $^3J_{trans} = 15.9$  Hz,  $^3J_{cis} = 11.2$  Hz,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz,  $J = 7$  Hz, H-10), 5.09-5.01 (m 2 H, H-11, H-11), 4.13 (dd, 1 H,  $^3J = 16.8$  Hz,  $^2J = 11$  Hz, H-9), 4.07 (dd, 1 H,  $^3J = 7$  Hz,  $^2J = 11$  Hz, H-9), 3.06-2.83 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6<sub>endo</sub>, H-2), 2.72 (ddd, 1 H,  $^2J = 14$  Hz,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, H-6<sub>exo</sub>), 2.33-2.22 (m, 1 H, H-5), 1.81-1.74 (m, 1 H, H-4), 1.69-1.51 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3<sub>endo</sub>), 1.47-1.37 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>), 1.22 (s, 9 H,  $\underline{CH_3}$ )

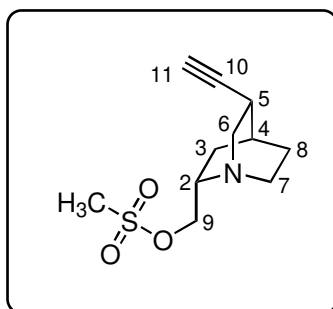
**$^{13}C$  NMR (100 MHz)  $\delta$ :**

178.60 (C=O), 140.15 (CH, C-10), 114.77 (CH<sub>2</sub>, C-11), 65.50 (CH<sub>2</sub>, C-9), 54.41 (CH, C-2), 48.97 (CH<sub>2</sub>, C-6), 47.94 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.74 (CH, C-5), 38.77 (C<sub>q</sub>,  $\underline{C(CH_3)_3}$ ), 27.49 (CH, C-4), 27.21 ( $\underline{CH_3}$ ), 26.49 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.62 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

251 ( $M^+$ , 25.45), 236 (8.35), 224 (2.67), 21 (19.39), 196 (3.73), 166 (19.45), 150 (35.38), 137 (100), 122 (4.85), 108 (8.56), 96 (6.25), 83 (12.47), 67 (7.01).

((1S,2S,4S,5R)-5-Ethyliden-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanol **145**:



1.5 g (9.091 mmol) Aminoalkohol **120** wurden mit Methode B für die Sulfonylierung umgesetzt. Man erhält ein gelbliches, hochviskoses Öl.

*Ausbeute:* 88 % (8.0 mmol, 1.944 g)

*Summenformel:*  $C_{11}H_{17}NO_3S$

*Molmasse:* 243.09

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3304 (s), 2952 (s), 2868 (m), 2108 (w), 1600 (w), 1452 (m), 1412 (w), 1344 (s), 1264 (s), 1228 (m), 1176 (s), 1112 (w), 1040 (m), 988 (m), 960 (s), 864 (w), 552 (w), 528 (m)  $cm^{-1}$

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  4.86 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1 H, H-9), 4.13 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 5$  Hz, 1 H, H-9), 3.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.38-3.20 (m, 2 H, H-2, H-6), 3.03-2.90 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.69 (m, 1 H, H-6), 2.60-2.53 (m, 1 H, H-5), 2.17 (m, 1 H, H-3), 2.11 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, H-11), 1.99 (st,  $J = 3.2$  Hz, 1 H, H-4), 1.59-1.41 (m, 2 H, H-8, H-8), 0.99 (dddd,  $J = 13.3$  Hz,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1 H, H-3)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_C$  87.36 (CH, C-11), 77.43 (CH, C-10), 69.13 (CH, C-9), 57.34 (CH, C-6), 54.67 (CH, C-2), 40.42 (CH, C-7), 37.88 (CH<sub>3</sub>), 27.28 (CH, C-5), 26.42 (CH, C-4), 25.93 (CH, C-8), 24.53 (CH, C-3)

**MS  $m/z$ :**

243 (11.09), 227 (2.63), 204 (4.35), 183 (5.74), 164 (6.99), 148 (77.65), 134 (100), 120 (5.62), 106 (12.09), 90 (11.57), 77 (12.19), 72 (5.38)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{11}H_{17}NO_3S$ : 243.0929, gefunden: 243.0929.

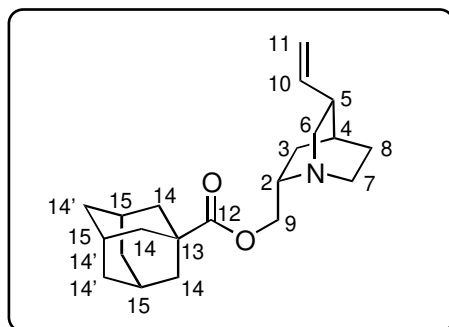
**Allgemeine Vorschrift der Adamantanverbindungen 127 und 128:**

Der Aminoalkohol wird in DCM (5 ml/mmol Edukt) gelöst und mit 2 eq Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C abgekühlt. Danach erfolgt die langsame Zugabe von 1.2 eq Adamantylcarbonylchlorid. Die Mischung wird für 20 min bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM oder CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man das Produkt als farblosen Feststoff

(im Falle von **127**) bzw. als gelblichen Feststoff (im Falle von **128**). Beide Substanzen färben sich innerhalb weniger Stunden rötlich.

(1S,2S,4S,5R)-2-(Adamantancarboxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **127**:



1 g (6 mmol) QCI **34** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 79 % (4.74 mmol, 1.56 g)

Summenformel:  $C_{21}H_{31}NO_2$

Molmasse: 329.24

Schmelzbereich: 62-66 °C

#### Drehwert:

$[\alpha]_D = 28.2^\circ$  ( $c$  1.25,  $CH_2Cl_2$ )

#### IR ( $CHCl_3$ ):

$\nu$  3080 (w), 2908 (s), 2852 (m), 1712 (m), 1636 (w), 1600 (w), 1452 (m), 1420 (w), 1396 (w), 1344 (m), 1324 (m), 1268 (m), 1236 (m), 1184 (m), 1156 (w), 1104 (m), 1076 (m), 992 (m), 916 (m), 816 (w)  $cm^{-1}$

#### $^1H$ NMR (400 MHz):

$\delta_H$  5.89 (ddd,  $^3J_{trans} = 17$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.4$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.06 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11 $_{trans}$ ), 5.05 (ddd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11 $_{cis}$ ), 4.12 (dd,  $J = 11.2$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, 1 H, H-9), 4.07 (dd,  $J = 11.2$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, 1 H, H-9), 3.19 (dd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 10.2$  Hz, 1 H, H-6 $_{endo}$ ), 3.13-3.07 (m, 1 H, H-2), 3.07-2.97 (m, 1 H, H-7 $_{endo}$ ), 2.78-2.69 (m, 2 H, H-7 $_{exo}$ , H-6 $_{exo}$ ), 2.37-2.29 (m, 1 H, H-5), 2.04-1.96 (m, 3 H, H-15), 1.92-1.84 (m, 7 H, H-14, H-3 $_{endo}$ ), 1.79 (st,  $J = 3$  Hz, 1 H, H-4), 1.74-1.67 (m, 6 H, H-14'), 1.61-1.52 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.11 (dddd,  $J = 13$  Hz,  $J = 7$  Hz,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, H-3 $_{exo}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  177.26 (C=O), 141.45 (CH, C-10), 114.64 (CH<sub>2</sub>, C-11), 65.74 (CH<sub>2</sub>, C-9), 55.44 (CH<sub>2</sub>, C-6), 54.49 (CH, C-2), 39.43 (CH, C-5), 38.79 (CH<sub>2</sub>, C-14), 36.69 (C<sub>q</sub>, C-13), 36.48 (CH<sub>2</sub>, C-14') 28.30 (CH, C-4), 27.94 (CH, C-15), 27.41 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.97 (CH<sub>2</sub>, C-3)

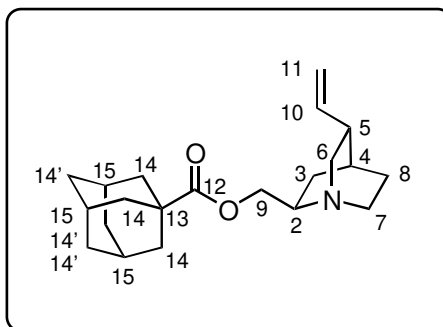
**MS  $m/z$ :**

329 (4.97), 289 (1.36), 235 (1.76), 207 (1.06), 180 (9.00), 167 (7.54), 166 (3.42), 150 (6.37), 137 (97.06), 135 (100), 126 (3.30), 107 (4.59), 93 (10.72), 79 (15.25)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>: 329.2355, gefunden: 330.2354.

(1S,2R,4S,5R)-2-(Adamantancarboxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **128**:



500 g (3 mmol) QCD **35** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

*Ausbeute:* 82 % (2.46 mmol, 810 mg)

*Summenformel:* C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>

*Molmasse:* 329.24

*Schmelzbereich:* 59-62 °C

**Drehwert:**

$[\alpha]_{\text{D}} = 104.3^{\circ}$  ( $c$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3079 (w), 2911 (s), 2854 (m), 1713 (s), 1637 (w), 1454 (m), 1344 (w), 1324 (m), 1269 (w), 1237 (s), 1185 (m), 1105 (m), 1077 (s), 993 (m), 916 (m) cm<sup>-1</sup>

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  5.88 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10$  Hz,  $^2J = 7.3$  Hz, 1 H, H-10), 5.03 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 11$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>) 5.02 (ddd,  $J = 11$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>),

4.10 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 1 H, H-9), 4.04 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1 H, H-9), 3.04-2.79 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6<sub>endo</sub>, H-2), 2.71 (ddd,  $J = 16.3$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.30-2.20 (m, 1 H, H-5), 2.04-1.97 (m 3 H, H-15), 1.91-1.87 (m, 6 H, H-14'), 1.78-1.73 (m, 1 H, H-4), 1.72-1.68 (m, 6 H, H-14), 1.64-1.49 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3<sub>endo</sub>), 1.44-1.36 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  177.78 (C=O), 140.39 (CH, C-10), 114.58 (CH<sub>2</sub>, C-11), 65.50 (CH<sub>2</sub>, C-9), 54.50 (CH, C-2), 49.27 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.30 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.93 (CH, C-5), 38.83 (CH<sub>2</sub>, C-14'), 36.71 (C<sub>q</sub>, C-13), 36.51 (CH<sub>2</sub>, C-14), 27.97 (CH, C-15), 27.57 (CH, C-4), 26.68 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.73 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

330 ( $\text{M}^+\text{+H}$ , 30.38), 329 (2.18), 318 (4.40), 289 (10.61), 273 (1.73), 255 (8.45), 175 (3.22), 166 (18.03), 150 (41.95), 136 (100), 122 (3.66), 108 (7.31), 93 (13.21), 79 (18.08)

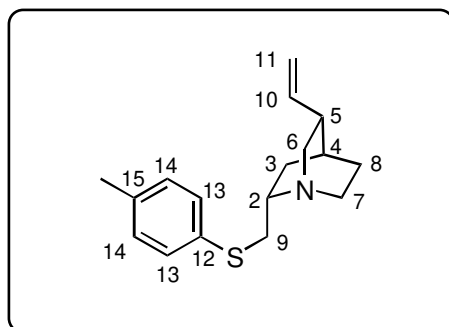
**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ : 329.2355, gefunden: 329.2353.

**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Thioether **57**, **58**, **137**, **138**:**

1.3 eq NaH werden in abs. THF aufgeschlämmt (3 ml/mmol Edukt). Bei 0 °C wird das in THF (2 ml/mmol Edukt) gelöste (*ortho*-Methoxy-)Thiophenol (1.3 eq) langsam durch eine Spritze zugegeben. Nach der Zugabe des Mesylates **53** bzw. **55** wird die heterogene Reaktionsmischung für 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan oder Chloroform verdünnt und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Nach Abtrennung der wäßrigen Phase wird die org. Phase mit ges.  $\text{NaCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen wurde, wird der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH, 10:1).

(1S,2S,4S,5R)-2-*p*-Toluoylsulfanylmethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **57**:





300 mg (1.8 mmol) QCI-Mesylat **53** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, leicht gelbliches Öl erhalten.

*Ausbeute:* 83 % (0.722 mmol, 1.97 g)

*Summenformel:* C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NS

*Molmasse:* 273.16

**Drehwert:**

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 27° (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3070 (w), 3016 (w), 2924 (s), 2860 (m), 1708 (w), 1636 (w), 1600 (w), 1492 (m), 1452 (m), 1420 (w), 1364 (w), 1268 (w), 1212 (w), 1092 (w), 1040 (w), 1016 (w), 992 (w), 912 (w), 804 (w) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  7.25 (m, 2 H, H-13, H-13), 7.08 (m, 2 H, H-14, H-14), 5.83 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>trans</sub> = 17 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>cis</sub> = 10.4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 7.7 Hz, 1 H, H-10), 5.01 (ddd, *J* = 17 Hz, *J* = 1.4 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 4.98 (ddd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.7 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 3.19 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 10 Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 3.13 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1 H, H-9), 3.04-2.95 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 2.95-2.88 (m, 1 H, H-2), 2.87 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1 H, H-9), 2.74-2.65 (m, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.65 (ddd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 5 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.29-2.21 (m, 1 H, H-5), 2.03-1.93 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.73 (st, *J* = 3.3 Hz, 1 H, H-4), 1.54-1.47 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.07 (dddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 4 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

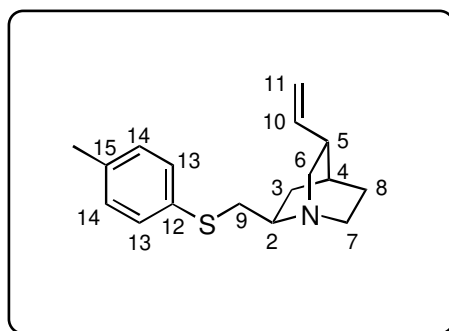
$\delta_{\text{C}}$  141.80 (CH, C-10), 135.88 (C<sub>q</sub>, C-12), 133.02 (C<sub>q</sub>, C-15), 129.74 (CH, C-14), 129.62 (CH, C-13), 114.26 (CH<sub>2</sub>, C-11), 55.95 (CH<sub>2</sub>, C-6), 55.10 (CH, C-2), 40.71 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.72 (CH<sub>2</sub>, C-9), 39.52 (CH, C-5), 28.62 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.88 (CH, C-4), 27.81 (CH<sub>3</sub>, C-3), 20.98 (CH<sub>3</sub>)

**MS *m/z*:**

273 (6.90), 232 (2.16), 191 (1.93), 173 (4.04), 150 (10.24), 136 (100), 123 (5.37), 91 (4.14), 79 (4.81), 70 (6.29)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NS: 273.1551, gefunden: 273.1552.

(1S,2R,4S,5R)-2-p-Toluoylsulfanylmethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 58:

300 mg (1.8mmol) QCD-Mesylat **55** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, leicht gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 81 % (0.705 mmol, 1.926)

Summenformel:  $C_{17}H_{23}NS$

Molmasse: 273.16

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 155.1^\circ$  (*c* 1.06,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3076 (w), 2940 (s), 2868 (m), 1636 (w), 1600 (m), 1492 (s), 1452 (m), 1428 (w), 1228 (m), 1092 (m), 916 (m)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  7.25 (d,  $J$  = 8 Hz, 2 H, H-13), 7.08 (d,  $J$  = 8 Hz, 2 H, H-14), 5.86 (ddd,  $^3J_{trans}$  = 17 Hz,  $^3J_{cis}$  = 11 Hz,  $^2J$  = 1.7 Hz, 1 H, H-10), 5.03 (ddd,  $J$  = 11 Hz,  $J$  = 1.7 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 5.01 (ddd,  $J$  = 17 Hz,  $J$  = 11 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 3.14 (m, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 2.98-2.81 (m, H, H-7, H-7, H-2, H-9, H-9), 2.70 (dd,  $J$  = 14 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.31 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 2.28-2.19 (m, 1 H, H-5), 1.76-1.70 (m, 1 H, H-4), 1.69-1.60 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.57-1.50 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.43-1.35 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

 **$^{13}C$  NMR (100 MHz):**

$\delta_C$  140.48 (CH, C-10), 135.86 ( $C_q$ , C-12), 132.94 ( $C_q$ , C-15), 129.66 (CH, C-14), 129.64 (CH, C-13), 114.55 ( $CH_2$ , C-11), 54.91 (CH, C-2), 49.13 ( $CH_2$ , C-6), 47.27 ( $CH_2$ , C-7), 39.84 (CH, C-5), 38.60 ( $CH_2$ , C-9), 28.00 ( $CH_2$ , C-8), 27.85 (CH, C-4), 26.46 ( $CH_2$ , C-3), 20.99 ( $CH_3$ )

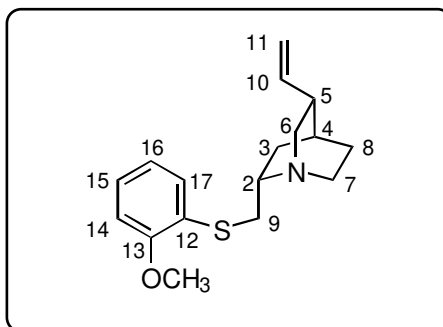
**MS  $m/z$ :**

274 (48.98), 252 (1.95), 240 (6.87), 226 (62.40), 209 (1.46), 186 (3.92), 173 (12.30), 150 (100), 136 (67.42), 123 (12.40), 91 (12.38), 79 (16.27), 70 (17.77)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NS: 273.1551, gefunden: 273.1552.

(1S,2S,4S,5R)-2-(2-Methoxy-phenylsulfanylmethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **137**:



502 mg (2.04 mmol) QCI-Mesylat **53** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 93 % (1.90 mmol, 549 mg)

*Summenformel:* C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NOS

*Molmasse:* 289.15

**Drehwert:**

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 24.5° (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3068 (w), 3000 (m), 2936 (s), 2864 (m), 2836 (m), 1636 (w), 1576 (m), 1476 (s), 1432 (m), 1292 (w), 1264 (s), 1244 (s), 1132 (w), 1072 (m), 1028 (m), 1024 (m), 916 (m) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  7.29 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, 1 H, H-17), 7.17 (ddd, *J* = 9 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-15), 6.91 (ddd, *J* = 9 Hz, *J* = 7.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 1 H, H-16), 6.83 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H-14), 5.84 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>trans</sub> = 17.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>cis</sub> = 10.4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 7.7 Hz, 1 H, H-10), 5.00 (ddd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 4.99 (ddd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 1.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.19 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.3 Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 3.13 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 1 H, H-9), 3.07-2.98 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 2.97-2.90 (m, 1 H, H-2), 2.86 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>2</sup>*J* = 8 Hz, 1 H, H-9), 2.75-2.68 (m, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.67 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 14 Hz, *J* = 5 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.30-2.21 (m, 1 H, H-5), 2.06-1.97 (dddd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 9.4 Hz, *J* = 3.6 Hz, *J* = 2 Hz, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.77-1.71 (st, *J* = 3 Hz, 1 H, H-4), 1.58-1.46 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.16-1.08 (dddd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 2.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  157.44 (C<sub>q</sub>, C-13), 141.83 (CH, C-10), 129.42 (CH-17), 127.03 (CH, C-15), 124.91 (C<sub>q</sub>, C-12), 120.97 (CH, C-16), 114.24 (CH<sub>2</sub>, C-11), 110.40 (CH, C-14), 55.96 (CH<sub>2</sub>, C-6), 55.73 (CH, C-2), 55.10 (OCH<sub>3</sub>), 40.78 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.55 (CH, C-5), 37.62 (CH<sub>2</sub>, C-9), 28.72 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.88 (CH, C-4), 27.83 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS *m/z*:**

289 (M<sup>+</sup>, 14.37), 183 (14.42), 150 (51.03), 136 (100), 110 (31.19), 97 (35.18), 69 (33.07)

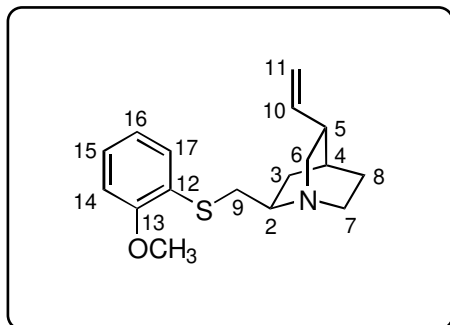
**FAB:**

290 (M<sup>+</sup>+H), 189(M<sup>+</sup>) , 175, 165, 159, 150, 136,121

**HRMS:**

berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NOS: 289.1500, gefunden: 289.1503.

*(1S,2R,4S,5R)-2-(2-Methoxy-phenylsulfanylmethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 138:*



500 mg (2.04mmol) QCD-Mesylat **55** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 88 % (1.80 mmol, 520 mg)

*Summenformel:* C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NOS

*Molmasse:* 289.15

**Drehwert:**

$[\alpha]_{\text{D}} = 125.7^{\circ}$  (*c* 1.535, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3069 (w), 2999 (w), 2938 (s), 2873 (w), 1636 (m), 1579 (m), 1477 (s), 1433 (m), 1273 (w), 1245 (s), 1182 (m), 1132 (w), 1072 (m), 1043 (m), 1026 (s), 917 (m) cm<sup>-1</sup>

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  7.29 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-17), 7.17 (ddd,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-15), 6.92 (ddd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1 H, H-16), 6.84 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-14), 5.87 (dddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10$  Hz,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1 H, H-10), 5.03 (ddd,  $J = 10$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 5.02 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.13 (m, 1 H, H-6), 2.98-2.82 (m, 5 H, H-9, H-9, H-7, H-7, H-2), 2.73 (ddd,  $J = 14$  Hz,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.30-2.20 (m, 1 H, H-5), 1.76-1.72 (m, 1 H, H-4), 1.72-1.64 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.58-1.50 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.47-1.39 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

 **$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  157.47 (C<sub>q</sub>, C-13), 140.58 (CH, C-10), 129.47 (CH, C-16), 127.03 (CH, C-15), 124.86 (C<sub>q</sub>, C-12), 120.99 (CH, C-16), 114.49 (CH<sub>2</sub>, C-11), 110.45 (CH, C-14), 55.75 (OCH<sub>3</sub>), 54.96 (CH, C-2), 49.18 (CH<sub>2</sub>, C-6), 47.37 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.91 (CH, C-5), 36.61 (CH<sub>2</sub>, C-9), 28.12 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.87 (CH, C-4), 26.52 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

289 ( $\text{M}^+$ , 28.52), 269 (5.97), 248 (15.74), 223 (2.60), 189 (8.89), 168 (3.16), 150 (100), 136 (59.37), 121 (10.46), 91 (8.64), 70 (17.92)

**HRMS:**

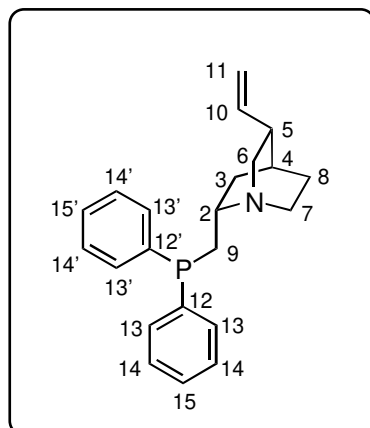
berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NOS: 289.1500, gefunden: 289.1501.

**Allgemeine Darstellung der Aminophosphine 59, 96, 140, 143:**

In einem ausgeheizten und mit Rückflußkühler und Septum ausgestatteten Kolben wird das Mesylat vorgelegt. Die gesamte Apparatur wird anschließend gründlich mit Argon gespült. Die 0.5 M KPh<sub>2</sub>-THF-Lösung (1.2 eq) wird bei RT langsam zum Mesylat zugegeben. Zur besseren Rührbarkeit kann das Mesylat vor Zugabe der KPh<sub>2</sub>-Lösung in wenig THF angelöst werden. Die Mischung wird für 1 h bei RT gerührt. Zur vollständigen Umsetzung muß die Reaktionsmischung manchmal noch auf dem Ölbad kurz erhitzt werden. Dabei muß die Reaktion DC-kontrolliert werden.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktion auf RT gebracht und mit abs. DCM verdünnt. Entgastes Wasser (20 min Argon durchleiten) wird der Mischung zugegeben. Die anschließende Abtrennung der wäßrigen Phase und die Extraktion mit DCM muß möglichst schnell erfolgen. Danach werden die vereinigten organischen Phasen über NaSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abrotieren der Lösungsmittel wird das Rohprodukt auf Kieselgel gezogen und säulenchromatographisch gereinigt (beginnend mit MTBE, weiter mit MTBE/MeOH, 10:1).

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Diphenylphosphanylmethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **59**:



1.55 g (6.33 mmol) QCI-Mesylat **53** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, bräunliches Öl erhalten.

Ausbeute: 71 % (4.49 mmol, 1.51 g)

Summenformel:  $C_{22}H_{26}NOP$

Molmasse: 335.1803

#### IR (CHCl<sub>3</sub>):

$\nu$  3080 (w), 2992 (m), 2948 (s), 2868 (m), 1664 (w), 1636 (m), 1592 (m), 1500 (w), 1436 (m), 1420 (w), 1380 (w), 1320 (w), 1180 (m), 1132 (s), 1112 (s), 1068 (m), 1020 (s), 996 (s), 944 (w), 908 (m), 844 (m), 808 (w), 648 (w), 608 (w), 560 (m), 532 (m)  $cm^{-1}$

#### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz):

$\delta_H$  7.88-7.79 (m, 4 H, H-13, H-13'), 7.54-7.42 (m, 6 H, H-14, H-14', H-15, H-15'), 5.87 (ddd,  $^3J_{trans} = 16.4$  Hz,  $^3J_{cis} = 9.6$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.05 (ddd,  $J = 16.4$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 5.03 (ddd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 4.04-1.93 (m, 2 H, H-9, H-9), (3.18 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 3.18-3.12 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 2.98 (m, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.75-2.64 (m, 2 H, H-6<sub>exo</sub>, H-2), 2.35-2.27 (m, 1 H, H-5), 1.94-1.84 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.77 (st,  $J = 3.1$  Hz, 1 H, H-4), 1.54-1.46 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.09 (dddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 7$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

#### <sup>13</sup>C NMR (100 MHz):

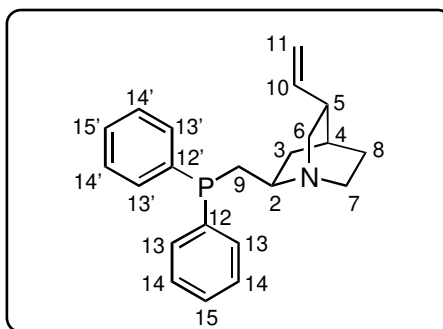
$\delta_C$  141.40 (CH, C-10), 132.25 (C<sub>q</sub>, C-12), 132.22 (C<sub>q</sub>, C-12'), 131.20, 132.17 (CH, C-15, C-15'), 131.91, 131.81, 131.69, 131.59 (CH, C-13, C-13'), 128.63, 128.58, 128.50, 128.45 (CH, C-14, C-14'), 114.65 (CH<sub>2</sub>, C-11), 65.72, 65.67 (CH<sub>2</sub>, C-9), 55.84 (CH, C-2), 55.77 (CH<sub>2</sub>, C-6), 41.26 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.46 (CH, C-5), 27.41 (CH, C-4), 27.34 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.81 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

335 ( $M^+$ , 3.37), 310 (2.73), 272 (2.46), 259 (4.79), 243 (2.96), 219 (22.68), 201 (42.72), 183 (7.56), 149 (90.83), 136 (100), 120 (15.21), 108 (36.02), 95 (14.08), 77 (32.06), 67 (10.36)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{22}H_{26}NOP$ : 335.1803, gefunden: 335.1805.

**(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-Diphenylphosphanylmethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **96**:**

2.4 g (9.80 mmol) QCD-Mesylat **55** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als gelbliches Wachs erhalten.

*Ausbeute:* 66 % (6.47 mmol, 2.17 g)

*Summenformel:*  $C_{22}H_{26}NOP$

*Molmasse:* 335.18

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 81^\circ$  ( $c$  1.000,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3080 (w), 2994 (m), 2944 (s), 2866 (m), 1664 (w), 1636 (m), 1592 (m), 1436 (m), 1320 (w), 1180 (m), 1133 (s), 1112 (s), 1066 (m), 1020 (s), 997 (s), 908 (m), 844 (m), 808 (w), 562 (m), 532 (m)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (500 MHz):**

$\delta_H$  7.52-7.29 (m, 10 H,  $H_{aromat.}$ ), 5.85 (ddd,  $^3J_{trans} = 17.3$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.5$  Hz,  $^2J = 6.9$  Hz, 1 H, H-10), 5.06 (ddd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 5.04 (ddd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 3.03 (ddd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 10.7$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-6), 2.95-2.83 (m, 3 H, H-2, H-7, H-7), 2.82-2.69 (m, 1 H, H-6), 2.61 (dd,  $J = 13$  Hz,  $J = 5.3$  Hz, 1 H, H-9), 2.36-2.26 (m, 1 H, H-5), 2.17 (dd,  $J = 13$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-9), 1.78-1.73 (m, 1 H, H-4), 1.70-1.64 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.59-1.46 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3<sub>exo</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  139.70 (CH, C-10), 138.53 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-12), 137.69 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-12'), 132.86, 132.81, 132.67, 132.58 (CH, C-13, C-13'), 130.85, 130.62 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-15, C-15'), 128.66, 128.61, 128.57, 128.54 (CH, C-14, C-14'), 115.02 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 54.95 (CH, C-2), 48.59 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 46.93 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 39.39 (CH, C-5), 34.98 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 29.34 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.79 (CH, C-4), 25.66 ( $\text{CH}_2$ , C-3)

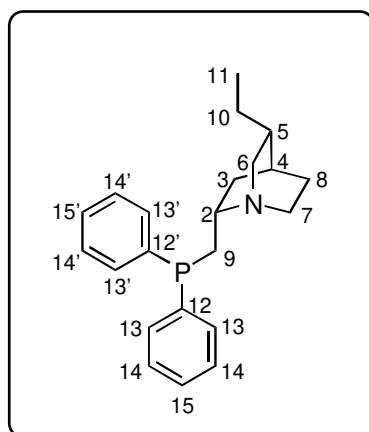
**MS  $m/z$ :**

335 ( $\text{M}^+$ , 2.68), 310 (1.78), 272 (2.21), 259 (3.65), 243 (2.23), 219 (31.26), 201 (46.76), 183 (3.52), 149 (76.74), 136 (100), 120 (14.28), 108 (26.21), 95 (12.78), 77 (21.44), 67 (18.43)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NOP}$ : 335.1803, gefunden: 335.1804.

(1S,2S,4S,5R)-2-Diphenylphosphanylmethyl-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **140**:



0.65 g (2.63 mmol) 10,11-Dihydro-QCI-Mesylat (hergestellt nach Vorschrift B für die Mesylate) wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als Schaum erhalten.

**Ausbeute:** 72 % (1.90 mmol, 639 mg)

**Summenformel:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NP}$

**Molmasse:** 337.20

**Drehwert:**

$[\alpha]_{\text{D}} = -4.4^\circ$  (c 1.125,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3056 (w), 2956 (s), 2932 (s), 2864 (m), 1664 (w), 1600 (w), 1480 (w), 1456 (w), 1436 (m), 1236 (w), 1172 (m), 1120 (m), 1096 (m), 1068 (w), 1028 (w), 996 (w), 972 (w)  $\text{cm}^{-1}$



**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  7.57-37 (m, 6 H, H-14, H-14', H-15, H-15'), 7.33-7.23 (m, 4 H, H-13, H-13'), 3.22-3.04 (m, 2 H, H-6<sub>endo</sub>, H-7<sub>endo</sub>), 2.73-2.61 (m, 2 H, H-2, H-7<sub>exo</sub>), 2.43 (dd,  $J = 13$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1 H, H-9<sub>B</sub>), 2.30 (ddd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 5$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.15 (dd,  $J = 13$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, H-9<sub>A</sub>), 1.95-1.87 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.70-1.65 (m, 1 H, H-4), 1.59-1.49 (m, 1 H, H-10), 1.47-1.33 (m, 2 H, H-5, H-10), 1.30-1.21 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.15 (dddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-3<sub>exo</sub>), 0.80 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3 H, H-11)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz):**

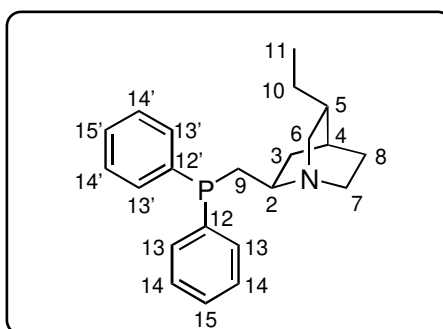
$\delta_{\text{C}}$  138.86 (C<sub>q</sub>, C-12), 138.19 (C<sub>q</sub>, C-12'), 132.98, 132.87 (CH, C-13), 132.79, 132.68 (CH, C-13'), 128.62 (CH, C-14), 128.48 (CH, C-14), 128.41 (CH, C-15, C-15'), 128.35 (CH, C-14'), 128.31 (CH, C-14'), 57.45 (CH<sub>2</sub>, C-6), 53.55 (CH, C-2), 40.67 (CH<sub>2</sub>, C-7), 36.84 (CH, C-5), 36.09 (CH<sub>2</sub>, C-9), 29.85 (CH<sub>2</sub>, C-3), 28.43 (CH<sub>2</sub>, C-10), 27.40 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.84 (CH, C-4), 12.06 (CH<sub>3</sub>, C-11)

**MS  $m/z$ :**

338 (M<sup>+</sup>+H, 28.48), 337 (M<sup>+</sup>, 4.16), 324 (2.54), 323 (9.85), 308 (5.02), 294 (3.76), 260 (9.42), 240 (3.58), 215 (8.17), 201 (10.84), 200 (11.91), 185 (20.51), 170 (1.18), 152 (100), 138 (6.40), 108 (10.06), 96 (3.86), 70 (4.86)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NP: 337.1959, gefunden: 337.1961.

**(1S,2R,4S,5R)-2-Diphenylphosphanylmethyl-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 143:**

1 g (4.05 mmol) 10,11-Dihydro-QCD-Mesylat (hergestellt nach Vorschrift B für die Mesylate) wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, bräunliches Öl erhalten.

Ausbeute: 74 % (3.0 mmol, 1.01 g)

Summenformel:  $C_{22}H_{28}NP$

Molmasse: 337.20

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3061 (w), 2962 (s), 2874 (m), 1592 (m), 1462 (m), 1438 (s), 1249 (m), 1174 (s), 1121 (m), 1069 (w), 1033 (w), 997 (m), 822 (m), 558 (s), 530 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  7.77-7.68 (m, 4 H, H-13), 7.47-7.34 (m, 6 H, H-14, H-14', H-15, H-15'), 3.11-2.98 (m, 1 H, H-2), 2.88-2.61 (m, 4 H, H-6<sub>endo</sub>, H-7, H-7, H-9), 2.50-2.33 (m, 2 H, H-6<sub>exo</sub>, H-9), 1.63-1.52 (m, 2 H, H-5, H-3<sub>endo</sub>), 1.51-1.47 (m, 1 H, H-4), 1.46-1.40 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>), 1.38-30 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.28-1.17 (m, 2 H, H-10, H-10), 0.77 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, H-11)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_C$  133.49 (C<sub>q</sub>, C-12), 132.42 (C<sub>q</sub>, C-12'), 131.63 (CH, C-15), 131.58 (CH, C-15'), 130.89, 130.80, 130.65, 130.55 (CH, C-13, C-13'), 128.67, 128.61, 128.56, 128.50 (CH, C-14, C-14'), 51.36 (CH, C-2), 49.19 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.80 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.43 (CH, C-5), 36.74 (CH<sub>2</sub>, C-9), 29.36 (CH<sub>2</sub>, C-8), 26.67 (CH<sub>2</sub>, C-10), 25.85 (CH, C-4), 25.58 (CH<sub>2</sub>, C-3), 11.91 (CH<sub>3</sub>, C-11)

**MS  $m/z$ :**

337 (M<sup>+</sup>, 3.26), 324 (1.76), 323 (12.45), 308 (4.31), 294 (1.71), 260 (8.72), 240 (2.37), 215 (10.30), 201 (9.93), 200 (3.57), 185 (34.35), 152 (100), 138 (5.74), 108 (16.47), 96 (2.85), 70 (6.14)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{22}H_{28}NP$ : 337.1959, gefunden: 337.1958.

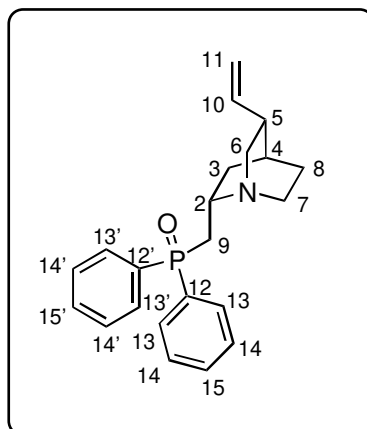
**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Phosphinoxide 59, 97, 141, 144, 146:**

In einem ausgeheizten und mit Rückflußkühler und Septum ausgestatteten Kolben wird das Mesylat vorgelegt. Der Rückflußkühler wird mit einem CaCl<sub>2</sub>-Trockenrohr versehen. Die 0.5 M KPPH<sub>2</sub>-THF-Lösung (1.2 eq) wird bei RT langsam zum Mesylat zugegeben. Zur besseren Rührbarkeit kann das Mesylat vor Zugabe der KPPH<sub>2</sub>-Lösung in wenig THF angelöst werden. Die Mischung wird für 10 min bei RT gerührt. Danach wird sie auf dem Ölbad für 2.5 h erhitzt werden (Rückfluß).

Zur Aufarbeitung wird die Reaktion auf RT gebracht, mit DCM verdünnt und mit einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM oder CHCl<sub>3</sub> (20x) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer zu einer konzentrierten Lösung eingengt. Diese Lösung wird wieder mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und für 3 h in einem (offenen) Kolben kräftig gerührt. Anschließend wird die

Mischung durch Zugabe von DCM oder  $\text{CHCl}_3$  verdünnt, die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM und  $\text{CHCl}_3$  20 mal extrahiert. Danach werden die vereinigten organischen Phasen über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet. Nach dem Abrotieren der Lösungsmittel wird das Rohprodukt auf Kieselgel gezogen und säulenchromatographisch gereinigt (beginnend mit MTBE/MeOH, 10:1, weiter mit MTBE/MeOH, 5:1).

Diphenyl-((1S,2S,4S,5R)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-phosphinoxid **59**:



2.5 g (1.02 mmol) QCI-Mesylat **53** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, bräunliches Öl erhalten.

Ausbeute: 78 % (7.96 mmol, 2.80 g)

Summenformel:  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NPO}$

Molmasse: 351.18

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3080 (w), 2972 (s), 2944 (s), 2870 (m), 1636 (w), 1452 (w), 1436 (m), 1322 (w), 1222 (w), 1172 (m), 1122 (m), 1072 (w), 996 (w), 952 (w), 868 (w), 536 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  7.81-7.73 (m, 4 H, H-13, H-13'), 7.52-7.42 (m, 6 H, H-15, H-15', H-14, H-14'), 5.82 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17.6$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.6$  Hz,  $^2J = 7$  Hz, 1 H, H-10), 4.96 (ddd,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11), 4.95 (ddd,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11), 3.20-3.08 (m, 1 H, H-2), 2.92-2.84 (m, 1 H, H-9), 2.82-2.75 (m, 1 H, H-7), 2.75-2.69 (m, 1 H, H-7), 2.70 (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, H-9), 2.66 (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, H-9), 2.49 (ddd,  $J = 14.6$  Hz,  $J = 13$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6), 2.26-2.17 (m, 1 H, H-5), 1.69-1.60 (m, 2 H, H-4, H-3), 1.53-1.46 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.45-1.37 (m, 1 H, H-3)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  140.19 (CH, C-10), 133.62 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-12), 132.53 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-12'), 131.68 (CH, C15), 131.63 (CH, C-15'), 130.91, 130.82, 130.72, 130.63, (CH, C13, C13'), 128.69, 128.65, 128.58, 128.54 (CH, C-14, C14'), 114.65 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 51.18 (CH, C-2), 48.87 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 47.47 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 37.76 (CH, C-5), 36.70 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 29.58 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.62 (CH, C-4), 25.97 ( $\text{CH}_2$ , C-3)

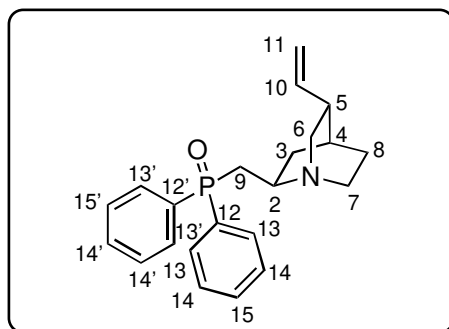
**MS  $m/z$ :**

351 (25.44), 310 (11.21), 296 (2.93), 284 (1.89), 258 (1.56), 243 (11.04), 229 (1.71), 215 (19.13), 201 (64.94), 183 (5.84), 159 (4.12), 150 (100), 136 (21.18), 121 (7.62), 108 (16.30), 96 (14.49), 77 (23.87), 70 (8.02)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NPO}$ : 351.1752, gefunden: 351.1755.

Diphenyl-((1S,2R,4S,5R)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-phosphinoxid **97**:



4.4 g (17.96 mmol) QCD-Mesylat **55** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 77 % (13.83 mmol, 4.856 g)

Summenformel:  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NOP}$

Molmasse: 351.18

Schmelzpunkt: 85 °C

**Drehwert:**

$[\alpha]_{\text{D}} = 93^\circ$  ( $c$  1.025,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3080 (w), 2976 (s), 2944 (s), 2874 (m), 1636 (w), 1600 (w), 1452 (w), 1436 (m), 1324 (w), 1172 (m), 1120 (m), 1068 (w), 996 (w), 952 (w), 916 (w), 864 (w), 536 (m), 516 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  7.84-7.73 (m, 4 H, H-13, H-13'), 7.54-7.43 (m, 6 H, H-14, H-14', H-15, H-15'), 5.82 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{cis}} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $^2J = 7 \text{ Hz}$ , 1 H, H-10), 5.03 (ddd,  $J = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, H-11), 5.01 (ddd,  $J = 17 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, H-11), 3.23-3.11 (m, 1 H, H-2), 2.95 (ddd,  $J = 13.8 \text{ Hz}$ ,  $J = 10.1 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.4 \text{ Hz}$ , 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 2.94-2.87 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 2.86-2.77 (m, 2 H, H-9<sub>B</sub>, H-7<sub>exo</sub>), 2.73 (ddd,  $J = 16 \text{ Hz}$ ,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.49 (ddd,  $J_{\text{HP}} = \text{Hz}$ ,  $J = \text{Hz}$ ,  $J = \text{Hz}$ , 1 H, H-9<sub>A</sub>), 2.30-2.21 (m, 1 H, H-5), 1.73-1.64 (m, 2 H, H-3<sub>endo</sub>, H-4), 1.57-1.50 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.49-1.41 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz):**

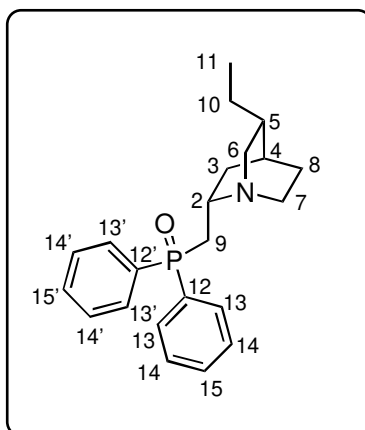
$\delta_{\text{C}}$  140.15 (CH, C-10), 132.69 (C<sub>q</sub>, C-12), 132.16 (C<sub>q</sub>, C-12'), 131.79 (CH, C-15), 131.74 (CH, C-15'), 130.92, 130.83, 130.68, 130.59 (CH, C-13, C13') 128.77, 128.69, 128.65, 128.57 (CH, C-14, C-14'), 115.35 (CH<sub>2</sub>, C-11), 51.85 (CH, C-2), 48.96 (CH<sub>2</sub>, C-7), 47.61 (CH<sub>2</sub>, C-6), 39.80 (CH, C-5), 36.80 (CH<sub>2</sub>, C-9), 29.83 (CH<sub>2</sub>, C-3), 27.91 (CH, C-4), 25.85 (CH<sub>2</sub>, C-8)

**MS *m/z*:**

351 (25.44), 311 (10.33), 297 (3.47), 284 (1.89), 261 (3.11), 247 (13.60), 232 (4.93), 215 (15.07), 201 (47.42), 192 (5.54), 168 (17.46), 150 (100), 136 (42.01), 121 (6.84), 108 (13.39), 91 (44.75), 77 (18.77)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NOP: 351.1752, gefunden: 351.1753.

*Diphenyl-((1S,2S,4S,5R)-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-phosphinoxid 141:*

0.85 g (3.44 mmol) 10,11-Dihydro-QCI-Mesylat (hergestellt nach Vorschrift B für die Mesylate) wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, bräunliches Öl erhalten.

*Ausbeute:* 22 % (0.757 mmol, 267 mg)

*Summenformel:* C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NOP

*Molmasse:* 353.19

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = -2.3^\circ$  (*c* 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3060 (w), 2960 (s), 2872 (m), 1592 (w), 1484 (m), 1456 (m), 1436 (s), 1400 (w), 1380 (w), 1312 (w), 1252 (m), 1176 (s), 1120 (s), 1068 (m), 1032 (m), 996 (m), 968 (m), 824 (m), cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz):**

$\delta_H$  7.85-7.74 (m, 4 H, H-13, H-13'), 7.52-7.41 (m, 6 H, H-14, H-14', H-15, H-15'), 3.22-3.12 (m, 1 H, H-2), 3.11 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 10 Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 3.08-2.99 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 2.81 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H-9<sub>B</sub>), 2.69 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 5 Hz, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.51 (ddd, *J*, *J* = 13.8 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1 H, H-9<sub>A</sub>), 2.38 (ddd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 11.1 Hz, *J* = 5 Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 1.99-1.89 (dddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 9.8 Hz, *J* = 3.4 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.69-1.63 (m, 1 H, H-4), 1.63-1.53 (m, 1 H, H-10), 1.48-1.35 (m, 2 H, H-5, H-10), 1.30-1.21 (m, 3 H, H-3<sub>exo</sub>, H-8, H-8), 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, H-11)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz):**

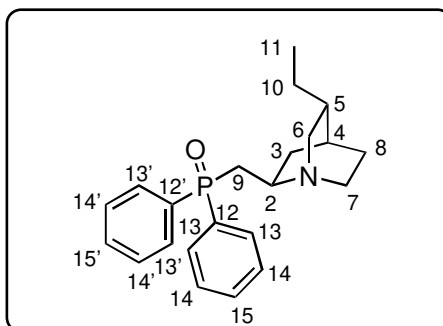
$\delta_C$  133.94 (C<sub>q</sub>, C-12), 132.54 (C<sub>q</sub>, C-12'), 131.71 (CH, C-15), 131.64 (CH, C-15'), 130.95, 130.86, 130.64, 130.55 (CH, C-13, C-13'), 128.72, 128.66, 128.61, 128.54 (CH, C-14, C-14'), 56.92 (CH<sub>2</sub>, C-6), 51.62 (CH, C-2), 40.94 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.14 (CH, C-5), 36.50 (CH<sub>2</sub>, C-9), 29.40 (CH<sub>2</sub>, C-3), 27.82 (CH, C-10), 27.21 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.21 (CH, C-4), 11.94 (CH<sub>3</sub>, C-11)

**MS *m/z*:**

354 (M<sup>+</sup>, 18.22), 325 (5.18), 243 (6.61), 216 (9.87), 201 (27.07), 175 (2.34), 152 (100), 136 (4.42), 110 (12.62), 96 (6.54), 77 (6.54)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NOP: 353.1909, gefunden: 351.1904.

Diphenyl-((1S,2R,4S,5R)-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-phosphinoxid **144**:

652 mg (2.64 mmol) 10,11-Dihydro-QCD-Mesylat (hergestellt nach Vorschrift B für die Mesylate) wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 19 % (0.5 mmol, 177 mg)

Summenformel:  $C_{22}H_{26}NOP$

Molmasse: 353.19

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 58^\circ$  (c 1.000,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3061 (w), 2962 (s), 2874 (m), 1592 (m), 1462 (m), 1438 (s), 1249 (m), 1174 (s), 1121 (m), 1069 (w), 1033 (w), 997 (m), 822 (m), 558 (s), 530 (m)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  7.79-7.67 (m, 4 H, H-13, H-13'), 7.48-7.36 (m, 6 H, H-14, H-14', H-15, H-15'), 2.86 (dd,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 9.8$  Hz, 1 H, H-9), 2.81-2.58 (m, 3 H, H-6<sub>endo</sub>, H-7, H-7), 2.47 (ddd,  $J =$  Hz,  $J =$  Hz,  $J =$  Hz, 1 H, H-9), 2.39 (ddd,  $J = 14.4$  Hz,  $J = 11$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 1.63-1.40 (m, 3 H, H-5, H-4, H-3<sub>endo</sub>), 1.38-1.28 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3<sub>exo</sub>), 1.29-1.17 (m, 2 H, H-10, H-10), 0.77 (t,  $J = 8$  Hz, 3 H, H-11)

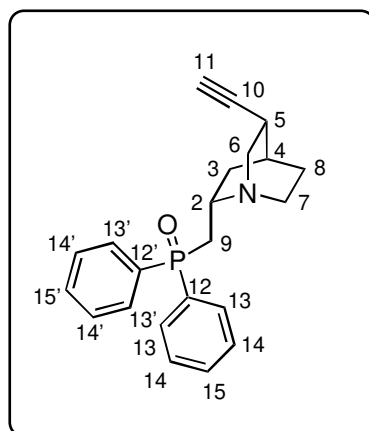
**MS  $m/z$ :**

354 ( $M^+$ , 6.08), 201 (9.44), 199 (7.77), 152 (26.88), 110 (7.77), 85 (65.03), 83 (100)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{22}H_{26}NOP$ : 353.1909, gefunden: 351.1900.

Diphenyl-((1S,2S,4S,5R)-5-ethynyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-phosphinoxid **146**:



330 mg (1.358 mmol) 10,11-Didehydro-QCI-Mesylat **145** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 38 % (0.516 mmol, 180 mg)

Summenformel:  $C_{22}H_{25}NOP$

Molmasse: 349.41

Schmelzpunkt: 126 °C

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3306 (s), 3079 (w), 3061 (w), 2958 (s), 1592 (m), 1484 (w), 1473 (s), 1402 (m), 1255 (w), 1175 (s), 1120 (s), 1071 (w), 1048 (m), 1011 (w), 953 (m), 820 (m), 567 (m), 538 (s)  $cm^{-1}$

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  7.49-7.29 (m, 10 H,  $H_{aromat.}$ ), 3.25 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 3.09-3.02 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 2.92-2.83 (m, 1 H, H-2), 2.80 (ddd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 3.6$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.67-2.56 (m, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.49-2.41 (m, 1 H, H-5), 2.39 (dd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1 H, H-9), 2.28-2.18 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 2.21 (dd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1 H, H-9), 2.00 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, H-11), 1.89 (st,  $J = 3$  Hz, 1 H, H-4), 1.58-1.48 (m, 1 H, H-8), 1.44-1.34 (m, 1 H, H-8), 1.22-1.16 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_C$  138.76 (C<sub>q</sub>, C-12), 138.45 (C<sub>q</sub>, C-12'), 132.93, 132.91, 132.74, 132.72 (CH, C-13, C-13'), 130.89 (C<sub>q</sub>, C-15), 130.66 (C<sub>q</sub>, C-15'), 128.63, 128.54, 128.42, 128.36 (CH, C-14, C-14'), 87.83 (C<sub>q</sub>, C-10), 68.54 (CH, C-11), 56.85 (CH<sub>2</sub>, C-6), 53.11 (CH, C-2), 40.03 (CH<sub>2</sub>, C-7), 35.62 (CH<sub>2</sub>, C-9), 30.28 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.30 (CH, C-5), 27.19 (CH, C-4), 26.09 (CH<sub>2</sub>, C-3)



**MS  $m/z$ :**

349 ( $M^+$ , 6.18), 310 (13.31), 243 (8.24), 224 (1.08). 216 (4.42), 201 (52.62), 183 (4.37), 148 (100), 125 (4.94), 96 (12.13), 95 (12.44), 77 (15.04)

**Allgemeine Vorschrift A zur Darstellung der Halogenverbindungen 61, 62, 63, 64, 65, 66 aus den Mesylaten:**

Das Mesylat wird vorgelegt, die Apparatur evakuiert und mit Stickstoff gespült. Dieses wird in Dioxan gelöst. Anschließend wird das Lithiumhalogenid (3 eq) im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Diese Reaktionsmischung wird für mehrere Stunden (LiI: 1.5 h, LiBr: 18 h, LiCl: 1 d) unter Rückfluß erhitzt.

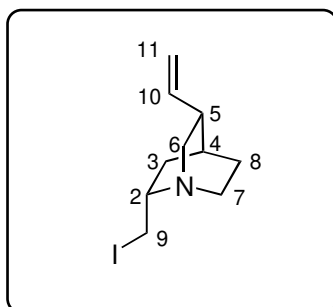
Zur Aufarbeitung wird die noch warme Reaktionsmischung mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. versetzt (Bei der Iodierung wird das entstandene Iod durch zusätzliche Zugabe von festem  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  entfernt). Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (3x) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lsg. (3x) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (MTBE/MeOH, 10:1) gereinigt.

**Alternative Methode B für die Iodide 63 und 64: ausgehend vom QCI**

2.5 eq Triphenylphosphin, 2.5 eq Imidazol und 2 eq Iod werden vorgelegt und in Toluol aufgeschlämmt. Die Feststoffe lösen sich teilweise auf. Zu der leicht Iod-farbenen Lösung wird der Aminoalkohol (neat) zugetropft. Diese Reaktionsmischung wird für 1 h unter Rückfluß erhitzt.

Nach Abkühlung gibt man gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (20 ml/mmol Edukt) hinzu und rührt die Mischung für 10 min. Danach gibt man soviel Iod hinzu, bis die organische Phase eine deutliche Iodfärbung zeigt und läßt für weitere 15 min. rühren. Das überschüssige Iod wird durch Zugabe von festem  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  entfernt. Die Phasen werden in einem Schütteltrichter separiert, die wäßrige Phase wird mit Toluol (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (3x) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lsg. (1x) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird in  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und das darin enthaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (MTBE) gereinigt.

(1S,2S,4S,5R)-2-Iodomethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan



250 mg (1.02 mmol) QCI-Mesylat **53** wurden gemäß der obigen Vorschrift „Methode A“ zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 72 % (0.73 mmol, 202 mg)

200 g (1.8 mmol) QCI-Mesylat wurden gemäß der obigen Vorschrift „Methode B“ zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 61 % (0.74 mmol, 205 mg)

Summenformel:  $C_{10}H_{16}NI$

Molmasse: 277.03

Schmelzpunkt: 182 °C (Zersetzung)

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = -23.5^\circ$  ( $c$  1.00, MeOH)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3079 (w), 3998 (m), 2942 (s), 2870 (m), 1636 (w), 1452 (m), 1420 (w), 1262 (s), 1172 (m), 1096 (w), 996 (w), 916 (m), 862 (w), 828 (w), 624 (w), 624 (w), 596 (w)  $cm^{-1}$

**<sup>1</sup>H-NMR (400MHz):**

$\delta_H$  5.86 (ddd,  $^3J = 17.0$ ,  $^3J = 10.5$ ,  $^3J = 7.5$  Hz, H-10) 5.08-5.02 (m, 2 H-11) 3.23 (dd,  $^3J = 8.4$ ,  $^2J = 9.9$  Hz, H-9) 3.22 (dd,  $^3J = 10.1$ ,  $^2J = 13.7$  Hz, H-6) 3.18 (dd,  $^3J = 7.3$ ,  $^2J = 9.9$  Hz, H-9) 3.03-2.95 (m, H-2) 2.95-2.85 (m, H-7) 2.73-2.61 (m, H-7,-6) 2.29-2.21 (m, H-5) 2.06-1.98 (m, H-3) 1.80 (m, H-4) 1.62-1.48 (m, H-8,8) 1.01 (dddd,  $^3J = 6.8$ ,  $^2J = 13.6$ ,  $J = 2.5$ ,  $J = 1.6$  Hz, H-3)

**<sup>13</sup>C-NMR (100):**

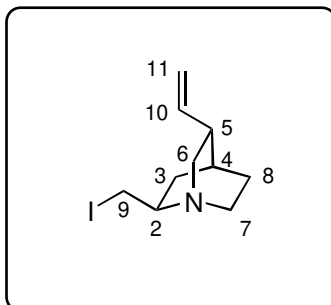
$\delta_C$  141.58 (CH, C-10), 114.49 (CH<sub>2</sub>, C-11), 57.73 (CH, C-2), 55.94 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.24 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.04 (CH, C-5), 29.18 (CH<sub>2</sub>, C-3), 28.73 (CH, C-4), 27.59 (CH<sub>2</sub>, C-8), 10.16 (CH<sub>2</sub>, C-9)

**MS  $m/z$ :**

278 ( $M^+ + H$ , 5.39) 277 ( $M^+$ , 37.56) 237 (1.84) 236 (19.14) 183 (1.50) 182 (31.99) 151 (11.30) 150 (100) 137 (8.5) 136 (82.35) 134 (1.86) 128 (1.70) 127 (1.62) 122 (1.84) 109 (7.05) 108 (8.75) 96 (7.35) 95 (7.26) 82 (12.15) 79 (13.50)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{10}H_{16}NI$ : 277.0328, gefunden: 277.0326.

**(1S,2R,4S,5R)-2-Iodomethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan**

250 mg (1.02 mmol) QCD-Mesylat **55** wurden gemäß der obigen Vorschrift „Methode A“ zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 78 % (0.74 mmol, 206 mg)

200 g (1.2 mmol) QCI wurden gemäß der obigen Vorschrift „Methode B“ zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 61 % (0.62 mmol, 172 mg)

*Summenformel:*  $C_{10}H_{16}NI$

*Molmasse:* 277.03

*Schmelzpunkt:* 178 °C (Zersetzung)

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 106^\circ$  ( $c$  1.18, MeOH)

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3080 (w), 3000 (m), 2940 (s), 2868 (m), 1636 (w), 1452 (m), 1420 (w), 1320 (w), 1264 (s), 1176 (m), 1096 (w), 1044 (w), 992 (W), 916 (m), 864 (w), 828 (w), 624 (w), 624 (w), 596 (w)  $cm^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  5.84 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.4$  Hz,  $^2J = 7$  Hz, 1 H, H-10), 5.04 ddd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 5.02 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 3.22 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, H-9), 3.16 (ddd,  $J = 10$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, H-9), 3.00-2.85 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6, H-2), 2.60 (ddd,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1 H, H-6), 2.30-2.23 (m, 1 H, H-5), 1.81-1.73 (m, 1 H, H-4), 1.72-1.66 (m, 1 H, H-3), 1.62-1.48 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.36-1.28 (m, 1 H, H-3)

 **$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  140.24 (CH, C-10), 114.71 (CH<sub>2</sub>, C-11), 57.77 (CH, C-2), 49.28 (CH<sub>2</sub>, C-6), 47.00 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.68 (CH, C-5), 28.70 (CH, C-4), 28.52 (CH<sub>2</sub>, C-8), 26.23 (CH<sub>2</sub>, C-3), 9.48 (CH<sub>2</sub>, C-9)

**MS  $m/z$ :**

277 (28.46), 236 (9.89), 182 (20.16), 150 (100), 136 (18.28), 122 (2.12), 108 (6.40), 96 (5.97), 81 (10.09), 79 (14.49), 70 (13.89), 67 (10.41)

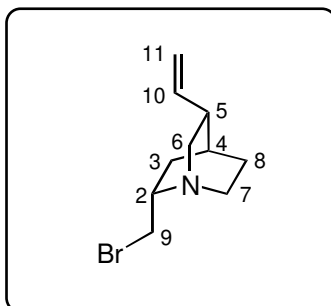
**HRMS:**

berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NI: 277.0328, gefunden: 277.0326.

**Alternative Methode B für die Bromide 62, und 65 aus QCI/QCD**

1.2 eq Triphenylphosphin, 1.15 eq Tetrabromkohlenstoff werden vorgelegt. An den Kolben wird für 10 min Vakuum angelegt und anschließend wird er mit Stickstoff gespült. Über das Septum injiziert man Acetonitril (2 ml/ml Edukt). Die Feststoffe lösen sich auf. Zu der farblosen Lösung injiziert man das QCI/QCD. Die Reaktionsmischung wird für 2 h unter Rückfluß erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird nach Abkühlung das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 2 ml DCM gelöst und mit 2 ml 1n Salzsäure versetzt. Nach 15 min Rühren wird die organische Phase im Scheidetrichter von der wäßrigen getrennt. Die wäßrige, salzsaure Phase wird mit DCM (3x) gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, bis die wäßrige Phase eine neutrale bis leicht basische Reaktion zeigt. Die wäßrige Phase wird mit weiterem DCM (5x) extrahiert. Die beim Ausschütteln der wäßrigen basischen Phase erhaltenen organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (3x) und gesättigter NaCl-Lsg. (1x) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (MTBE) gereinigt. Man das QCI/QCD-Bromid, welches mit durchschnittlich 15 % Ph<sub>3</sub>PO (laut GC) versetzt ist.

(1S,2S,4S,5R)-2-Bromomethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan

250 mg (1.02 mmol) QCI-Mesylat **53** wurden gemäß der obigen Vorschrift „Methode A“ zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 78 % (0.796 mmol, 183 mg)

200 g (1.2 mmol) QCI wurden gemäß der obigen Vorschrift „Methode B“ zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 71 % (korrigierte Ausbeute, 0.852 mmol, 196 mg)

Summenformel:  $C_{10}H_{16}NBr$

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 26^\circ$  (c 1.40, MeOH)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3080 (w), 2944 (s), 2868 (s), 1720 (w), 1636 (m), 1458 (m), 1342 (w), 1324 (w), 1300 (w), 1268 (m), 1228 (m), 1080 (w), 992 (m), 916 (s), 832 (w)  $\text{cm}^{-1}$

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  5.88 (ddd,  $^3J = 17.1$  Hz,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, H-10) 5.05 (ddd,  $^3J = 17.1$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-11<sub>trans</sub>) 5.04 (ddd,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-11<sub>cis</sub>) 3.43 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^2J = 10.2$  Hz, H-9) 3.33 (dd,  $^3J = 7$  Hz,  $^2J = 10.3$  Hz, H-9) 3.23 (dd,  $^3J = 10$ ,  $^2J = 13.8$  Hz, H-6) 3.07-2.97 (m, H-2) 2.97-2.87 (m, H-6) 2.77-2.67 (m, H-7,7) 2.32-2.24 (m, H-5) 2.05-1.96 (m, H-3) 1.79 (m, H-4) 1.56-1.48 (m, H-8,8) 1.02 (dddd,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^2J = 13.7$  Hz,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, H-3)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz):**

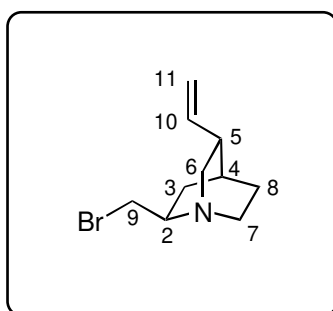
$\delta_C$  141.53 (CH, C-10), 114.53 (CH<sub>2</sub>, C-11), 57.35 (CH, C-2), 55.85 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.58 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.23 (CH, C-5), 35.26 (CH<sub>2</sub>, C-9), 28.01 (CH<sub>2</sub>, C-3), 27.99 (CH, C-4), 27.62 (CH<sub>2</sub>, C-8)

**MS  $m/z$ :**

231 ( $M^+ + 2$ , 13.92) 230 (2.32) 229 ( $M^+$ , 16.80) 191 (1.35) 190 (9.99) 189 (1.22) 188 (9.43) 151 (12.06) 150 (100) 137 (9.49) 136 (96.45) 134 (22.88) 123 (2.00) 108 (8.26) 96 (5.17) 82 (10.73) 79 (11.04)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{10}H_{16}NBr$ : 229.0466, gefunden: 229.0467.

(1S,2R,4S,5R)-2-Bromomethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan

250 mg (1.02 mmol) QCD-Mesylat **55** wurden gemäß der obigen Vorschrift „Methode A“ zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 72 % (0.73 mmol, 169 mg)

200 mg (1.2 mmol) QCD **35** wurden gemäß der obigen Vorschrift „Methode B“ zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 68 % (korrigierte Ausbeute, 0.82 mmol, 188 mg)

Summenformel:  $C_{10}H_{16}NBr$

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3078 (w), 2942 (s), 2868 (s), 1720 (w), 1640 (m), 1452 (m), 1324 (w), 1300 (w), 1266 (m), 1228 (m), 1100 (w), 1072 (w), 992 (m), 918 (s), 832 (w)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  5.87 (ddd,  $^3J_{trans} = 17$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.4$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.05 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 5.04 (ddd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.2$  Hz), 3.43 (dd,  $J = 10.3$ ,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, H-9), 3.34 (dd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1 H, H-10), 3.23 (dd,  $J = 13$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6), 3.05 (m, 1 H, H-2), 2.92 (m, 1 H, H-7), 2.75-2.66 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.28 (m, 1 H, H-5), 2.01 (m, 1 H, H-3), 1.79 (st,  $J = 3$  Hz, 1 H, H-4), 1.58-1.48 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.02 (m, 1 H, H-3)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

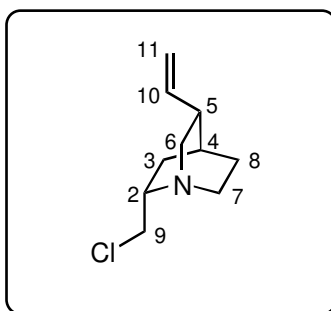
$\delta_{\text{C}}$  141.56 (CH, C-10), 114.54 (CH<sub>2</sub>, C-11), 57.26 (CH, C-2), 55.87 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.60 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.26 (CH, C-5), 35.237 (CH<sub>2</sub>, C-9), 28.03 (CH<sub>2</sub>, C-8), 28.02 (CH, C-4), 27.66 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

231 (12.91), 229 (13.83), 190 (9.64), 188 (10.14), 151 (12.13), 150 (100), 136 (50.43), 134 (21.08), 122 (2.87), 108 (6.74), 93 (5.88), 91 (5.52), 81 (8.59), 79 (11.67)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NBr: 229.0466, gefunden: 229.0467.

**(1S,2S,4S,5R)-2-Chloromethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan**

312 mg (1.27 mmol) QCI-Mesylat **53** wurden gemäß der obigen Vorschrift „Methode A“ zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 56 % (0.71 mmol, 132 mg)

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>1</sub>Cl<sub>1</sub>

**Molmasse:** 185.10

**Drehwert:**

$[\alpha]_{\text{D}} = 57^{\circ}$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3080 (w), 2928 (s), 2868 (s), 1720 (w), 1636 (m), 1452 (m), 1376 (w), 1344 (w), 1324 (m), 1304 (m), 1272 (m), 1152 (w), 1100 (m), 1020 (w), 992 (m), 916 (s), 864 (w), 820 (m) cm<sup>-1</sup>

 **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  5.88 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.4$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.05 (ddd,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 5.04 (ddd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 3.56 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1 H, H-9), 3.45 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1 H, H-9), 3.22 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6), 3.07-2.98 (m, 1 H, H-2), 2.97-2.87 (m,

1 H, H-7), 2.76-2.67 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.34-2.25 (m, 1 H, H-5), 2.02-1.93 (m, 1 H, H-3), 1.78 (st,  $J = 3$  Hz, 1 H, H-4), 1.58-1.46 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.03-0.96 (m, 1 H, H-3)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  141.56 (CH, C-10), 114.52 (CH<sub>2</sub>, C-11), 57.46 (CH, C-2), 55.81 (CH<sub>2</sub>, C-6), 46 (CH<sub>2</sub>, C-9), 40.76 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.43 (CH, C-5), 27.70 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.65 (CH, C-4), 27.06 (CH<sub>2</sub>, C-3)

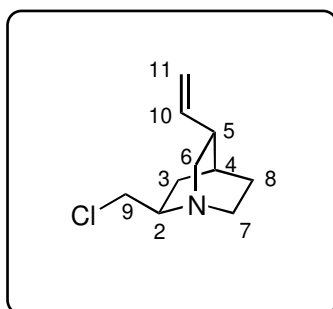
**MS  $m/z$ :**

185 ( $\text{M}^+$ , 13.91) 151 (8.77) 150 (77.35) 146 (3.82) 145 (1.17) 144 (10.66) 137 (10.09) 136 (100) 122 (1.82) 108 (5.84) 95 (109) 93 (4.70) 92 (10.20) 90 (32.78) 81(9.14) 79 (10.18) 67 (6.01)

**HR-MS :**

berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>1</sub>Cl<sub>1</sub>: 185.0971, gefunden: 185.0973.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-Chloromethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan



304 g (1.24 mmol) QCD-Mesylat **55** wurden gemäß der obigen Vorschrift „Methode A“ zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 56 % (0.69 mmol, 128 mg)

Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>1</sub>Cl<sub>1</sub>

Molmasse: 185.10

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3080 (w), 2940 (s), 2868 (s), 1720 (w), 1636 (m), 1456 (m), 1344 (w), 1324 (w), 1300 (w), 1268 (m), 1228 (m), 1100 (w), 1080 (w), 992 (m), 916 (s), 832 (w) cm<sup>-1</sup>

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  5.85 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.5$  Hz,  $^2J = 7$  Hz, 1 H, H-10), 5.05 (ddd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11), 5.03 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11),



3.57 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 8$  Hz, H-9), 3.43 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 5$  Hz, 1 H, H-9), 3.04-2.86 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6, H-2), 2.62 (ddd,  $J = 14.5$  Hz,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1 H, H-6), 2.31-2.22 (m, 1 H, H-5), 1.81-1.76 (m, 1 H, H-4), 1.72-1.55 (m, H-8, H-8, H-3), 1.37-1.27 (m, 1 H, H-3)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  140.20 (CH, C-10), 114.73 (CH<sub>2</sub>, C-11), 57.45 (CH, C-2), 49.19 (CH<sub>2</sub>, C-9), 47.37 (CH<sub>2</sub>, C-6), 45.76 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.62 (CH, C-5), 34.72 (CH, C-4), 27.68 (CH<sub>2</sub>, C-8), 26.49 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

185 ( $\text{M}^+$ , 20.61), 150 (100), 144 (13.06), 136 (68.36), 92 (12.51), 90 (33.59)

**HR-MS :**

berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{Cl}_1$ : 185.0971, gefunden: 185.0972.

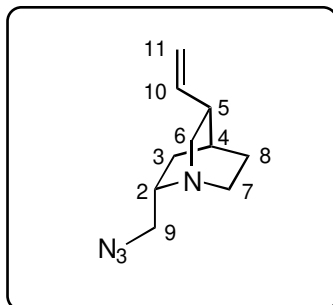
**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Azide 75, 76:**

A: Vorbereitung der  $\text{HN}_3$ -Lösung:

$\text{NaN}_3$  (5 eq bezogen auf QCI/QCD) wird in Wasser (die entsprechender Menge gleicher Masse wie  $\text{NaN}_3$ ) suspendiert. Dazu wird DCM (6 ml/ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) zugegeben. Unter Eiskühlung und gutem Rühren wird langsam konz. Schwefelsäure (1.1 mmol/mmol  $\text{NaN}_3$ ) zugegeben und 10 min gerührt. Dabei wird die wäßrige Phase zu einem Brei und die organische Phase kann mit einer Spritze in einen mit  $\text{MgSO}_4$  befüllten Kolben überführt werden. Zur weiteren Verwendung wird die organische  $\text{HN}_3$ -Lösung direkt aus diesem Kolben mittels einer Spritze aufgenommen und in die vorbereitete Reaktionsmischung injiziert.

B: Triphenylphosphin (1.2 eq bezogen auf QCI/QCD) wird in einem Kolben vorgelegt und in abs. THF (2 ml/mmol TPP) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gebracht und tropfenweise mit DEAD (neat) versetzt. Dabei färbt sich die Mischung orange und wird inhomogen. Diese Mischung wird bei konstanter Temperatur für 20 min gerührt. Danach erfolgt die tropfenweise Zugabe von QCI bzw QCD (gelöst in abs. THF (2 ml/mmol Aminoalkohol)). Diese Mischung wird bei 0 °C für weitere 20 min gerührt. Die vorbereitete Lösung von  $\text{HN}_3$  in DCM wird der Mischung bei konstanter Temperatur langsam zugetropft. Die orange-Färbung verschwindet mit der Zeit. Die Reaktionsmischung wird auf RT gebracht und für 10 min gerührt. Anschließend wird die Mischung für 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT gebracht, mit DCM oder  $\text{CHCl}_3$  verdünnt und mit reichlich ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung vorsichtig versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM oder  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet. Nachdem die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden sind, wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (MTBE).

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-Azidomethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **75**:



2.5 g (15 mmol) QCI **34** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 76 % (11.4 mmol, 2.19 g)

Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>

Molmasse: 192.14

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 46.8^\circ$  (*c* 0.985, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  2932 (s), 2868 (m), 2796 (w), 2104 (s), 1708 (s), 1636 (w), 1560 (w), 1480 (m), 1464 (m), 1444 (m), 1416 (m), 1380 (m), 1236 (m), 1176 (w), 1132 (w), 1092 (m), 1060 (m), 1024 (w), 992 (w), 916 (w), 540 (w) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  5.88 (ddd,  $^3J_{trans} = 17.5$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.5$  Hz,  $^2J = 7.7$  Hz, 1 H, H-10), 5.05 (ddd,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H H-11), 5.04 (ddd,  $J = 9$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 3.38 (dd,  $J = 11.7$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1 H, H-9), 3.24-3.15 (m, 2 H, H-9, H-6), 3.02-2.88 (m, 2 H, H-2, H-7), 2.76-2.66 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.34-2.25 (m, 1 H, H-5), 1.95-1.86 (m, 1 H, H-3), 1.75 (st,  $J = 3$  Hz, 1 H, H-4), 1.57-1.44 (m, 2 H, H-8, H-8), 0.94-0.086 (m, 1 H, H-3)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

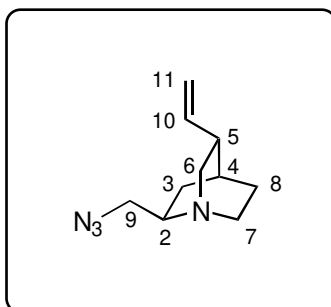
$\delta_C$  141.68 (CH, C-10), 114.49 (CH<sub>2</sub>, C-11), 55.80 (CH<sub>2</sub>, C-6), 55.46 (CH, C-2), 53.68 (CH<sub>2</sub>, C-9), 40.73 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.58 (CH, C-5), 27.87 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.31 (CH, C-4), 26.37 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

192 (2.21), 163 (5.94), 150 (6.08), 136 (100), 122 (3.07), 108 (4.25), 95 (5.96), 91 (4.86), 81 (13.00), 77 (4.16), 69 (12.25)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{10}H_{16}N_4$ : 192.1375, gefunden: 192.1374.

**(1S,2R,4S,5R)-2-Azidomethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 76:**

1.5 g (9 mmol) QCD **35** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 75 % (6.75 mmol, 1.307 g)

Summenformel:  $C_{10}H_{16}N_4$

Molmasse: 192.14

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 201.4^\circ$  ( $c$  1.06,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3079 (w), 2941 (s), 2875 (m), 2101 (s), 1636 (m), 1457 (m), 1438 (w), 164 (m), 1120 (m), 1058 (w), 993 (m), 916 (m), 822 (w), 542 (m)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  5.84 (ddd,  $^3J_{trans} = 17$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.5$  Hz,  $^2J = 7$  Hz, 1 H, H-10), 5.05 (ddd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 5.03 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 3.38 (dd,  $J = 12.7$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1 H, H-9), 3.16 (dd,  $J = 12.7$  Hz,  $J = 6$  Hz, 1 H, H-9), 3.00-2.82 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6, H-2), 2.64 (ddd,  $J = 12$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1 H, H-6), 2.30-2.21 (m, 1 H, H-5), 1.78-1.73 (m, 1 H, H-4), 1.63-1.56 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.55 (dddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, H-3), 1.30-1.21 (m, 1 H, H-3)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  140.26 (CH, C-10), 114.48 (CH<sub>2</sub>, C-11), 55.35 (CH, C-2), 52.89 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.06 (CH<sub>2</sub>, C-9), 47.15 (CH, C-2), 39.72 (CH, C-5), 27.40 (CH, C-4), 26.62 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.56 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

192 (95.73), 163 (27.35), 150 (75.06), 136 (100), 122 (18.90), 108 (27.75), 99 (11.71), 94 (31.17), 85 (11.06), 81 (52.49), 77 (23.68), 69 (38.06)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>: 192.1375, gefunden: 192.1375.

**Allgemeine Darstellung der Diamine 149 und 150:**

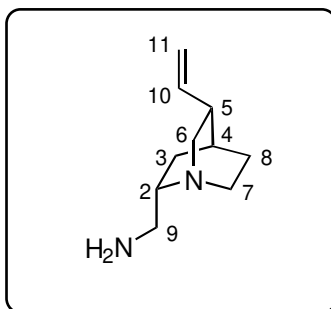
Zur Darstellung der Diamine kann das Azid **75** bzw. **76** als Rohprodukt (verunreinigt mit Triphenylphosphinoxid) eingesetzt werden.

Das Azid wird in THF (4 ml/mmol Edukt) gelöst. Dazu werden 2 eq Triphenylphosphin (fest) dazugegeben. Deutlich ist eine Gasentwicklung zu erkennen. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure in katalytischen Mengen wird die Gasentwicklung stärker. Die Lösung wird für 2 h bei RT gerührt. Eventuell ist es notwendig, die Mischung für 1 h zusätzlich unter Rückfluß zu erhitzen, den Reaktionsverlauf mit DC beobachten.

Anschließend wird die Mischung mit 2n NaOH-Lösung versetzt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird die wäßrige Phase abgetrennt und 30 mal mit DCM oder CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (beginnend mit MTBE bis Triphenylphosphinoxid eluiert worden ist, dann mit MTBE/MeOH, 5:1).

(1S,2S,4S,5R)-2-(Aminomethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **149**:



3 g (15.6 mmol) QCI-Azid **75** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Wachs erhalten.

*Ausbeute:* 52 % (0.81 mmol, 1.34 g)

*Summenformel:* C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>

*Molmasse:* 166.15

**Drehwert:**

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 38.4° (c 0.945, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3392 (m), 3080 (m), 2996 (m), 2940 (s), 2868 (m), 1660 (s), 1600 (m), 1560 (m), 1528 (s), 1480 (m), 1452 (m), 1380 (w), 1324 (w), 1260 (m), 1236 (m), 1176 (w), 1100 (m), 1056 (m), 992 (m), 868 (m), 820 (m), 656 (m) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  5.86 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>trans</sub> = 17 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>cis</sub> = 10.8 Hz, <sup>2</sup>*J* = 4 Hz, 1 H, H-10), 5.04 (ddd, *J* = 17 Hz, *J* = 1.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-11), 5.03 (ddd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-11), 3.85 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.38-3.29 (m, 1 H, H-9), 3.16 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>) 3.09-2.83 (m, 3 H, H-7<sub>endo</sub>, H-9, H-2), 2.65-2.56 (m, 2 H, H-6<sub>exo</sub>, H-7<sub>exo</sub>), 2.36-2.27 (m, 1 H, H-5), 1.94-1.84 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.77-1.71 (m, 1 H, H-4), 1.58-1.49 (m, 2 H, H-8, H-8), 0.90 (dddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 9 Hz, *J* = 5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz):**

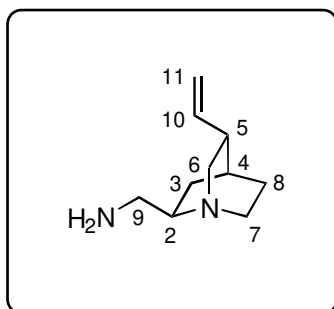
$\delta_{\text{C}}$  141.23 (CH, C-10), 114.31 (CH<sub>2</sub>, C-11), 55.91 (CH, C-2), 55.81 (CH<sub>2</sub>, C-6), 42.79 (CH<sub>2</sub>, C-9), 40.33 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.45 (CH, C-5), 27.55 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.33 (CH, C-4), 26.69 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

166 ( $M^+$ , 36.32), 165 ( $M^+ + H$ , 2.41), 150 (10.14), 137 (13.75), 136 (100), 125 (8.04), 134 (9.98), 125 (26.52), 123 (11.74), 122 (9.93), 110 (11.30), 108 (21.24), 95 (18.53), 83 (4682), 71 (14.24)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{10}H_{18}N_2$ : 166.1470, gefunden: 166.1468.

**(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(Aminomethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **150**:**

2.5 g (13 mmol) QCD-Azid **76** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

*Ausbeute:* 54 % (7.41 mmol, 1.16 g)

*Summenformel:*  $C_{10}H_{18}N_2$

*Molmasse:* 166.15

*Schmelzbereich:* 60-63 °C

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 169^\circ$  ( $c$  1.2,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3389 (bm), 3079 (w), 2941 (s), 2872 (m), 1657 (m), 1526 (s), 1456 (m), 1324 (w), 1230 (m), 1099 (w), 1061 (m), 993 (m), 822 (m)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  5.84 (ddd,  $^3J_{trans} = 17.4$  Hz,  $^3J_{cis} = 11.3$  Hz,  $^2J = 4$  Hz, 1 H, H-10), 5.02 (ddd,  $J = 11.3$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11), 5.01 (ddd,  $J = 17.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11), 3.38-3.29 (m, 1 H, H-9), 3.02-2.73 (m, 5 H, H-6<sub>endo</sub>, H-9, H-7<sub>endo</sub>, H-2, H-7<sub>exo</sub>), 2.67 (ddd,  $J = 14.7$  Hz,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.29-2.19 (m, 1 H, H-5), 1.75-1.69 (m, 1 H, H-4), 1.64-1.55 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.52 (dddd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.28-1.19 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

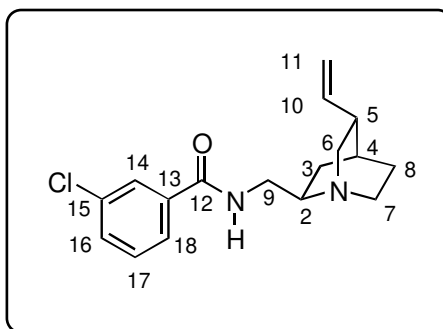
$\delta_{\text{C}}$  140.20 (CH, C-10), 114.42 (CH<sub>2</sub>, C-11), 55.75 (CH, C-2), 48.78 (CH<sub>2</sub>, C-6), 46.38 (CH<sub>2</sub>, C-9), 41.92 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.81 (CH, C-5), 27.54 (CH, C-4), 26.67 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.47 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

166 ( $\text{M}^+$ , 57.30), 165 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 7.80), 150 (12.35), 137 (20.50), 136 (100), 125 (8.85), 134 (10.30), 125 (26.50), 123 (12.50), 122 (11.15), 110 (13.30), 108 (23.70), 95 (19.55), 83 (51.85), 71 (13.20)

**HR-MS:**

berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2$ : 166.1470, gefunden: 166.1469.

**3-Chloro-((1S,2R,4S,5R)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-benzamid **151****

Zu einer Lösung von 2 eq Triphenylphosphin in THF (5 ml/1 mmol Edukt) werden das Azid **76** (200 mg, 1.04 mmol) und 2 eq feste *m*-Chlorbenzoesäure (2.08 mmol, 325 mg) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2.5 h unter Rückfluß erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und mit DCM oder  $\text{CHCl}_3$  verdünnt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM oder  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (beginnend mit MTBE, dann MTBE/MeOH, 5:1). Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 29 % (0.312 mmol, 89 mg)

*Summenformel:*  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OCl}$

*Molmasse:* 304.13

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3398 (bm), 2999 (w), 2931 (s), 2867 (w), 1719 (m), 1654 (s), 1600 (w), 1571 (m), 1512 (s), 1469 (m), 1382 (w), 1291 (s), 1230 (w), 1132 (w), 1075 (m), 991 (w), 912 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  7.84-7.30 (m, 4 H, Ar-H), 5.88 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.07 (ddd,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11), 5.06 (ddd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11), 3.76 (ddd,  $J = 11.8$  Hz,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 3.21 (dd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H), 3.16 (ddd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 11.3$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 3.06-2.96 (m, 2 H), 2.76-2.65 (m, 2 H), 2.41-2.32 (m, 1 H, H-5), 2.05-1.95 (m, 1 H, H-3), 1.81 (st,  $J = 3$  Hz, 1 H, H-4), 1.65-1.55 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.05-0.98 (m, 1 H, H-3)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  166.10 (C=O), 141.19 (CH, C-10), 136.28, 134.58 (C<sub>q</sub>, C-13, C-15), 131.34, 129.73, 127.53, 125.28 (CH, C-Ar.), 114.91 (CH<sub>2</sub>, C-11), 68.16 (CH<sub>2</sub>, C-9), 55.30 (CH, C-2), 55.29 (CH<sub>2</sub>, C-6), 42.19 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.43 (CH, C-5), 27.46 (CH, C-4), 26.22 (CH<sub>2</sub>, C-8), 23.74 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS *m/z*:**

304 (M<sup>+</sup>, 0.61), 280 (10.20), 238 (3.36), 193 (4.16), 167 (11.84), 149 (30.80), 136 (100), 116 (4.03), 95 (4.20), 71 (7.67)

**HR-MS:**

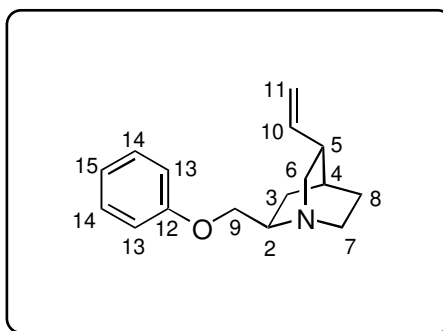
berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OCl: 304.1342, gefunden: 304.1342.

**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Arylether 78, 135, 136:**

1.2 eq Triphenylphosphin werden in einem Kolben vorgelegt und in abs. THF (2 ml/mmol TPP) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gebracht und tropfenweise mit DEAD (neat) versetzt. Dabei färbt sich die Mischung orange und wird inhomogen. Diese Mischung wird bei konstanter Temperatur für 20 min gerührt. Danach erfolgt die tropfenweise Zugabe von QCI bzw. QCD (gelöst in abs. THF (2 ml/mmol)). Diese Mischung wird bei 0 °C für weitere 20 min gerührt. 1.6 eq Phenol(derivat) werden in abs. THF gelöst und der Mischung bei konstanter Temperatur langsam zugetropft. Die orange-Färbung verschwindet mit der Zeit. Die Reaktionsmischung wird auf RT gebracht und für 10 min gerührt. Anschließend wird die Mischung für 4 h unter Rückfluß erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT gebracht und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und anschließend mit DCM oder CHCl<sub>3</sub> verdünnt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM oder CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über NaSO<sub>4</sub> getrocknet. Nachdem die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden sind, wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (beginnend mit MTBE, dann MTBE/MeOH, 10:1).



(1S,2R,4S,5R)-2-Phenoxymethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 78:

240 mg (1.437 mmol) QCD **35** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, leicht gelbliches Öl erhalten.

*Ausbeute:* **27 %** (0.388 mmol, 95 mg)

*Summenformel:*  $C_{17}H_{23}NO_2$

*Molmasse:* 243.16

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  2945 (m), 2874 (w), 1717 (s), 1598 (w), 1515 (m), 1377 (m), 1334 (w), 1265 (s), 1231 (w), 1163 (w), 1059 (m), 918 (m), 836 (w)  $cm^{-1}$

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz):**

$\delta_H$  7.15-6.85 (m, 2 H, H-14), 6.77-6.48 (m, 3 H, H-13, H-15), 5.82 (ddd,  $J = 16.5$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 5$  Hz, 1 H, H-10), 5.04 (ddd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 5.02 (ddd,  $J = 16.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 4.16 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, H-9), 3.99 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 5.4$  Hz, 1 H, H-9), 3.18-2.82 (m, 4 H, H-6<sub>endo</sub>, H-2, H-7, H-7), 2.72 (ddd,  $J = 14$  Hz,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.36-2.17 (m, 1 H, H-5), 1.82-1.73 (m, 1 H, H-4), 1.63-1.53 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.52 (dddd,  $J = 14$  Hz,  $J = 10$  Hz,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.39-1.22 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, APT):**

$\delta_C$  156.58 (C<sub>q</sub>, C-12), 140.04 (CH, C-10), 133.48 (CH, C-14), 115.73 (CH, C-15), 115.41 (CH, C-13), 114.85 (CH<sub>2</sub>, C-11), 64.37 (CH<sub>2</sub>, C-9), 54.49 (CH, C-2), 48.80 (CH<sub>2</sub>, C-6), 47.04 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.57 (CH, C-5), 26.98 (CH, C-4), 6.54 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.05 (CH<sub>2</sub>, C-3)

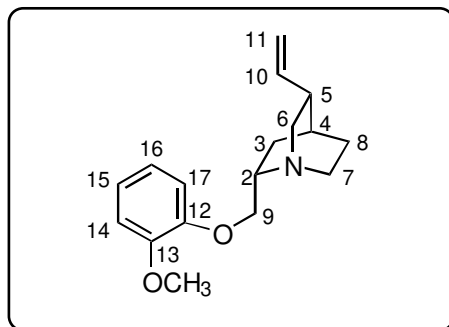
**MS  $m/z$ :**

243 ( $M^+$ , 2.61), 209 (22.19), 198 (2.45), 192 (7.64), 181 (2.12), 169 (14.59), 162 (2.81), 150 (45.51), 136 (81.82), 126 (3.79), 114 (8.06), 108 (10.14), 99 (2.99), 94 (21.61), 81 (6.84), 73 (100)

**HR-MS:**

berechnet für  $C_{17}H_{23}NO_2$ : 243.1623, gefunden: 243.1625.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-(2-Methoxy-phoxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **135**:



612 mg (3.665 mmol) QCI **34** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 36 % (1.32 mmol, 360 mg)

Summenformel:  $C_{17}H_{23}NO_2$

Molmasse: 273.17

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 15.6^\circ$  ( $c$  1.13,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3060 (W), 2980 (s), 2960 (s), 2868 (m), 1740 (w), 1664 (w), 1636 (w), 1592 (m), 1564 (s), 1452 (m), 1436 (s), 1396 (w), 1376 (w), 1328 (m), 1252 (s), 1176 (s), 1120 (s), 1048 (m), 1028 (s), 996 (m), 940 (w)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  6.96-6.86 (m, 4 H, H-Ar), 5.92 (ddd,  $^3J_{trans} = 17$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.3$  Hz,  $^2J = 7$  Hz, 1 H, H-10), 5.07 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 5.05 (ddd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 4.09 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 7.7$  Hz, 1 H, H-9), 3.90 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 6$  Hz, 1 H, H-9), 3.36-3.27 (m, 1 H, H-2), 3.22 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 9.8$  Hz, 1 H, H-6), 3.15-3.06 (m, 1 H, H-7), 2.84-2.70 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.39-2.30 (m, 1 H, H-5), 2.03-1.93 (m, 1 H, H-3), 1.80 (st,  $J = 3$  Hz, 1 H, H-4), 1.64-1.50 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.41 (dddd,  $J = 13.3$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 2$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1 H, H-3)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

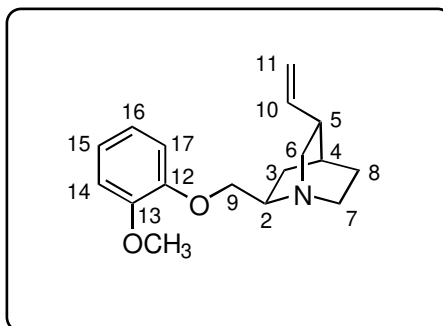
$\delta_{\text{C}}$  141.59 (CH, C-10), 132.14, 132.04, 121.96, 131.93, 128.56, 128.44 (C-Ar), 114.02 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 70.97 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.82 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 55.65 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 55.07 (CH, C-2), 41.46 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 39.66 (CH, C-5), 27.61 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.52 (CH, C-4), 25.16 ( $\text{CH}_2$ , C-3)

**MS  $m/z$ :**

273 (10.56), 242 (3.42), 232 (1.55), 199 (2.58), 188 (2.67), 166 (2.38), 150 (21.58), 136 (100), 124 (5.09), 95 (4.56), 81 (6.87)

**HR-MS:**

berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : 273.1729, gefunden: 273.1726.

**(1S,2R,4S,5R)-2-(2-Methoxy-phenoxy-methyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 136:**

742 mg (4.443 mmol) QCD **35** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 34 % (1.51 mmol, 413 mg)

Summenformel:  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

Molmasse: 273.17

**Drehwert:**

$[\alpha]_{\text{D}} = 113.4^\circ$  ( $c$  1.005,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3068 (w), 3000 (m), 2940 (s), 2876 (m), 1716 (m), 1636 (w), 1592 (m), 1504 (s), 1456 (m), 1420 (w), 1400 (w), 1376 (w), 1324 (m), 1252 (s), 1180 (m), 1142 (m), 1052 (m), 1028 (m), 940 (w), 916 (m)  $\text{cm}^{-1}$

 **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  6.95-6.86 (m, 4 H, Ar-H), 5.92 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 16$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 11$  Hz,  $^2J = 7$  Hz, 1 H, H-10), 5.05 (ddd,  $J = 16$  Hz,  $J = 11$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, H-11), 5.04 (ddd,  $J = 11$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,

$J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11), 4.10 (dd,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, H-9), 3.87 (dd,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 6$  Hz, 1 H, H-9), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.29-3.19 (m, 1 H, H-2), 3.07-2.82 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6, H-6), 2.32-2.23 (m, 1 H H-5), 1.81-1.76 (st,  $J = 2$  Hz, 1 H, H-4), 1.70-1.58 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 1.54-1.46 (m, 1 H, H-3)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_c$  149.67 (C<sub>q</sub>, C-13), 148.51 (C<sub>q</sub>, C-12), 140.59 (CH, C-10), 121.34 (CH, C-17), 120.84 (CH, C-15), 113.83 (CH, C-16), 111.90 (CH, C-14), 114.52 (CH<sub>2</sub>, C-11), 70.40 (CH<sub>2</sub>, C-9), 55.78 (OCH<sub>3</sub>), 54.83 (CH, C-2), 49.05 (CH<sub>2</sub>, C-6), 47.97 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.95 (CH, C-5), 27.64 (CH, C-4), 26.72 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.70 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

273 (44.25), 242 (22.62), 218 (9.42), 190 (9.13), 162 (9.59), 150 (100), 136 (75.28), 121 (16.38), 108 (13.77), 82 (15.99)

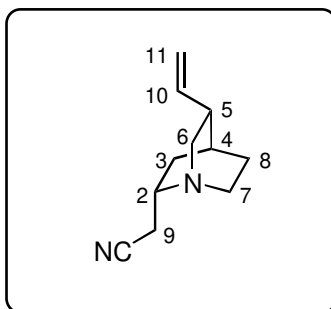
**HRMS:**

berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: 273.1729, gefunden: 273.1728.

**Allgemeine Vorschrift für die Cyanide 72, 73:**

In einem ausgeheizten mit Rührfisch, Rückflußkühler mit Hahn und Septum versehenen 100-ml-Zweihalskolben werden Kaliumcyanid (5 eq) und Cäsiumfluorid (4 eq) vorgelegt. Der so befüllte Reaktionskolben wird unter Vakuum 10 min intensiv mit der Heißluftpistole ausgeheizt. Man injiziert zwei Drittel des Toluols (insgesamt 2 ml/mmol Edukt) und spritzt anschließend das QCD-Mesylat **55** hinzu. Im Stickstoffgegenstrom wird der Kronenether 18-Krone-6 (halbe Spatelspitze, katalytisch) hinzugegeben. Abschließend wird das restliche Toluol injiziert und das Septum gegen einen Glasstopfen getauscht. Der so präparierte Reaktionskolben wird unter Rühren in einem Ölbad erhitzt und zwei bis vier Tage rückflusiert (Ölbadtemperatur: 130°C). Der Reaktionsverlauf wird gaschromatographisch verfolgt.

Die noch nicht ganz erkaltete Reaktionslösung wird mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt und für weitere 10 min gerührt. Man trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase mit DCM (5x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (3x) und gesättigter NaCl-Lsg. (3x) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das LM wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (MTBE) gereinigt.

((1S,2S,4S,5R)-5-Vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-acetonitril **72**:

4 g (16.3 mmol) QCI-Mesylat **53** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als leicht bewegliches, farbloses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 95 % (15.49 mmol, 2.731 g)

*Summenformel:* C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>

*Molmasse:* 176.13

**Drehwert:**

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 64.13° (c 1.285, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3080 (w), 2952 (s), 2868 (m), 2252 (w), 1636 (w), 1452 (w), 1420 (w), 1344 (w), 1324 (w), 1228 (m), 1044 (w), 992 (w), 944 (w), 916 (m), 812 (w) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  5.87 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10$  Hz,  $^2J = 7.1$  Hz, 1 H, H-10), 5.07 (ddd,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 10$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 5.06 (ddd,  $J = 10$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 3.19 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 3.15-3.06 (m, 1 H, H-2), 2.95-2.85 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 2.89-2.69 (m, 2 H, H-7<sub>exo</sub>, H-6<sub>exo</sub>), 2.55 (dd,  $J = 16.7$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, H-9), 2.47 (dd,  $J = 16.7$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, H-9), 2.34-2.25 (m, 1 H, H-5), 2.11-2.02 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.83-1.77 (st,  $J = 3$  Hz, 1 H, H-4), 1.57-1.51 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.09-1.01 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  141.28 (CH, C-10), 118.37 (C<sub>q</sub>, CN), 114.78 (CH<sub>2</sub>, C-11), 55.80 (CH<sub>2</sub>, C-6), 52.98 (CH, C-2), 40.62 (CH<sub>2</sub>, C-7), 38.95 (CH, C-5), 28.08 (CH<sub>2</sub>, C-9), 27.57 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.53 (CH, C-4), 23.28 (CH<sub>2</sub>, C-3)

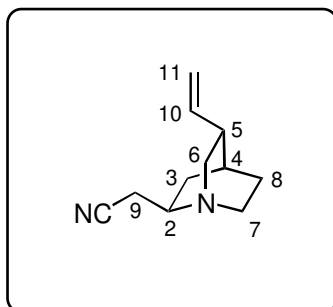
**MS *m/z*:**

176 (21.18), 161 (4.98), 150 (5.01), 136 (100), 122 (4.57), 109 (9.36), 95 (9.82), 91 (5.94), 81 (21.97), 77 (11.46), 67 (8.43)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{11}H_{16}N_2$ : 176.1314, gefunden: 176.1383.

((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-Vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-acetonitril **73**:



4 g (16.3 mmol) QCD-Mesylat **55** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als leicht bewegliches, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 81 % (13.2 mmol, 2.325g)

Summenformel:  $C_{11}H_{16}N_2$

Molmasse: 176.13

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 183^\circ$  ( $c$  1.0,  $CH_2Cl_2$ )

**IR (Kap.-Film):**

$\nu$  3075 (w), 2938 (s), 2871 (s), 2248 (m), 1636 (m), 1455 (s), 1420 (m), 1323 (m), 1088 (m), 1057 (s), 993 (m), 913 (s), 752 (m), 664 (w)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  5.84 (ddd,  $^3J = 17.3$  Hz,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1 H, H-10) 5.07 (ddd,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>) 5.04 (ddd,  $^3J = 17.1$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>) 3.08 (m, 1 H, H-2) 3.02-2.84 (m, 3 H, H-7, H-7, H-6<sub>endo</sub>) 2.59 (ddd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^2J = 14.3$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>) 2.53 (dd,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^2J = 16.7$  Hz, 1 H, H-9) 2.44 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^2J = 16.7$  Hz, 1 H, H-9) 2.27 (m, 1 H, H-5) 1.79 (m, 1 H, H-4) 1.73 (dddd,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^2J = 13.6$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1 H, H-3) 1.63-1.56 (m, 2 H, H-8) 1.39 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

 **$^{13}C$  NMR (100 MHz):**

$\delta_C$  139.9 (CH, C-10), 118.4 (C<sub>q</sub>, CN), 114.9 (C<sub>2</sub>, C-11), 53.0 (CH, C-2), 49.2 (C<sub>2</sub>, C-6), 47.0 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.5 (CH, C-5), 27.6 (CH, C-4), 27.4 (CH<sub>2</sub>, C-9), 26.1 (CH<sub>2</sub>, C-8), 22.4 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

177 ( $M^+ + H$ , 8.87) 176 ( $M^+$ , 53.17) 175 (11.19) 162 (2.09) 161 (7.35) 150 (2.19) 149 (3.43) 148 (4.09) 147 (5.52) 137 (11.66) 136 (100) 135 (22.64) 134 (7.40) 133 (5.77) 122 (8.83) 121 (8.91) 109 (11.63) 108 (16.74) 107 (5.05) 96 (6.88) 95 (12.20) 94 (11.82) 83 (14.57) 81 (37.30) 80 (11.90) 79 (15.80) 67 (11.67)

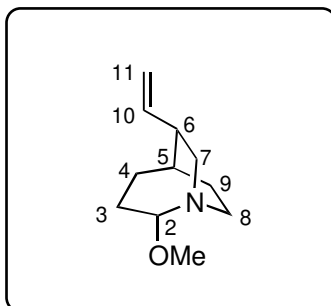
**HR-MS:**

berechnet für  $C_{11}H_{16}N_2$ : 176.1314, gefunden: 176.1315.

**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane **79** und **80**:**

Das Iodid **63** bzw. **64** wird in 4 ml/mmol abs. MeOH gelöst und bei RT mit 1.05 eq Silbertriflat versetzt. Die Mischung wird für 1 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Dichlormethan (8x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $NaSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTBE).

*(1S,2S,5S,6R)-2-Methoxy-6-vinyl-1-azabicyclo[3.2.2]nonan **79**:*

240mg (0.866 mmol) QCI-Iodid **63** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, gelbliches Öl erhalten.

*Ausbeute:* 30 % (2.60 mmol, 47 mg)

*Summenformel:*  $C_{11}H_{19}NO$

*Molmasse:* 181.28

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3003 (m), 2935 (s), 2872 (m), 1636 (w), 1458 (m), 1385 (w), 1365 (m), 1346 (m), 1265 (s), 1173 (m), 1123 (m), 1102 (m), 1075 (s), 1001 (w), 965 (m), 940 (w), 916 (m), 868 (w)  $cm^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

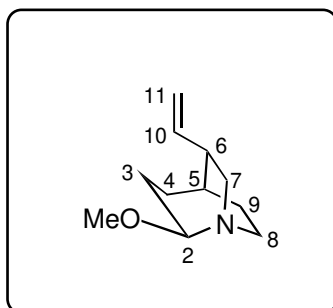
$\delta_{\text{H}}$  5.84 (ddd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 10$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1 H, H-10), 5.03 ( $J = 10$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 4.99 (ddd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 3.81-3.75 (m, 1 H, H-2), 3.35 (dd,  $J = 14.8$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 3.25 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.06 (dddd,  $J = 15$  Hz,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 4$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1 H, H-8), 2.70-2.56 (m, 2 H, H-8, H-7<sub>exo</sub>), 2.43-2.34 (m, 1 H, H-6), 2.01-1.91 (m, 1 H, H-5), 1.94-1.82 (m, 1 H, H-3), 1.76-1.67 (m, 1 H, H-9), 1.65-1.43 (m, 4 H, H-3, H-9, H-9, H-4)

 **$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  141.76 (CH, C-10), 114.16 (CH<sub>2</sub>, C-11), 98.38 (CH, C-2), 54.34 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 52.67 (CH<sub>2</sub>, C-7), 44.12 (CH, C-6), 38.14 (CH<sub>2</sub>, C-8), 32.56 (CH, C-5), 30.77 (CH<sub>2</sub>, C-3), 27.42 (CH<sub>2</sub>, C-9), 21.96 (CH<sub>2</sub>, C-4)

**MS  $m/z$ :**

181 ( $\text{M}^+$ , 18.47), 167 (1.17), 166 (100), 152 (1.78), 150 (22.19), 138 (6.51), 126 (2.21), 122 (4.83), 121 (6.23), 108 (8.12), 87 (12.12), 86 (4.21), 81 (8.59), 79 (7.56), 67 (12.71)

**(1S,2R,5S,6R)-2-Methoxy-6-vinyl-1-azabicyclo[3.2.2]nonan 80:**

250mg (0.903 mmol) QCD-Iodid **64** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als hochviskoses, gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 31 % (2.80 mmol, 51mg)

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO

Molmasse: 181.28

**IR (Kap.-Film):**

$\nu$  3003 (m), 2939 (s), 2870 (m), 1636 (w), 1456 (m), 1363 (m), 1344 (m), 1265 (s), 1173 (m), 1123 (m), 1098 (m), 1075 (s), 966 (m), 940 (w), 916 (m), 868 (w), 576 (m) cm<sup>-1</sup>



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

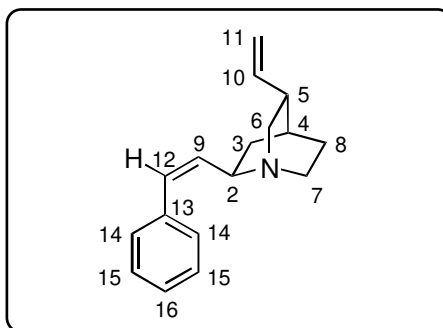
$\delta_{\text{H}}$  5.86 (ddd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1 H, H-10), 5.04 (ddd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 5.00 (ddd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 3.90 (dd,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1 H, H-2), 3.26 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.03-2.85 (m, 4 H, H-7, H-7, H-8, H-8), 2.42-2.32 (m, 1 H, H-3), 2.01-1.78 (m, 4 H, H-5, H-6, H-9, H-9), 1.72-1.56 (m, 2 H, H-3, H-4), 1.43-1.29 (m, 1 H, H-4)

 **$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  140.86 (CH, C-10), 114.58 (CH<sub>2</sub>, C-11), 96.08 (CH, C-2), 54.36 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 46.42 (CH<sub>2</sub>, C-7), 46.08 (CH, C-6), 41.35 (CH<sub>2</sub>, C-8), 32.86 (CH, C-5), 32.43 (CH<sub>2</sub>, C-3), 29.80 (CH<sub>2</sub>, C-9), 27.89 (CH<sub>2</sub>, C-4)

**MS  $m/z$ :**

181 ( $\text{M}^+$ , 17.46), 167 (1.89), 166 (100), 152 (3.31), 150 (18.19), 138 (4.78), 126 (4.78), 122 (2.11), 121 (4.78), 108 (16.14), 93 (1.21), 87 (14.79), 81 (8.59), 79 (7.12), 67 (9.71)

(1S,2R,4S,5R)-2-Styryl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **99**:

Das QCD-Diphenylphosphinoxid (200 mg, 0.57 mmol) **97** wird in einem Kolben unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre vorgelegt und in 4 ml abs. THF gelöst. 207  $\mu\text{l}$  (2 eq) HMPA werden dieser Lösung zugegeben. Diese Mischung wird auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und vor der tropfenweise und vorsichtigen Zugabe von  $t\text{BuLi}$  für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung färbt sich schnell orange. Nach weiterem Rühren für 30 min bei konstanter Temperatur wird der in abs. THF gelöste Benzaldehyd der Lösung zügig zugegeben. Nach 30 min Rühren wird die Reaktion innerhalb von 1 h auf RT gebracht und bei dieser Temperatur für weitere 3 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsmischung Wasser und anschließend halbkonzentrierte NaOH-Lösung zugegeben und für 2 h gerührt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und mit DCM oder  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über

MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (MTBE).

*Ausbeute:* 38 % (0.22 mmol, 53 mg)

*Summenformel:* C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N

*Molmasse:* 239.17

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  2945 (s), 1717 (s), 1598 (m), 1515 (m), 1377 (m), 1334 (w), 1265 (s), 1231 (w), 1163 (w), 1059 (m), 918 (m), 836 (m) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  7.81 (dd,  $J = 7.9$  Hz,  $J$ , 1 H, H-14), 7.78 (dd,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, H-14), 6.72 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1 H, H-12), 7.37-7.25 (m, 5 H, H-16, H-15, H-15), 5.87 (dd,  $J = 11.5$  Hz,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, H-9), 5.78 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.5$  Hz,  $^2J = 6.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.16 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-11), 5.15 (ddd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-11), 4.08 (q,  $J = 9$  Hz, 1 H, H-2), 3.52 (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 11.3$  Hz, 1 H, H-6), 3.28-3.18 (m, 2 H, H-7, H-7), 3.11 (ddd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1 H, H-6), 2.62-2.53 (m, 1 H, H-4), 1.94-1.90 (m, 1 H, H-5), 1.88-1.70 (m, 3 H, H-8, H-8, H-3), 1.67-1.59 (m, 1H, H-3)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  137.00 (CH, C-10), 135.11 (C<sub>q</sub>, C-13), 131.40, 131.30 129.73, 128.60, 128.50, 127.80, 127.68 (C-9, C-12, C-14, C-15, C-16), 54.56 (CH, C-2), 46.46 (CH<sub>2</sub>, C-6), 45.62 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.15 (CH, C-5), 27.78 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.16 (CH<sub>2</sub>, C-4), 23.72 (CH<sub>2</sub>, C-3)

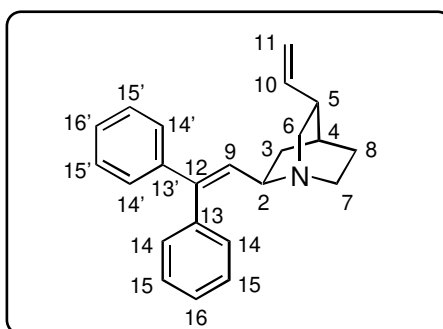
**MS  $m/z$ :**

239 (M<sup>+</sup>, 29.57), 224 (1.79), 210 (3.31), 198 (40.32), 184 (13.03), 164 (7.52), 158 (8.92), 144 (9.49), 130 (23.14), 115 (22.48), 107 (100), 99 (12.83), 91 (22.01), 83 (55.47), 77 (41.73), 70 (5.31)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N: 239.1674, gefunden: 239.1677.

(1S,2R,4S,5R)-2-(2,2-Diphenyl-vinyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **98**:



Das QCD-Diphenylphosphinoxid (864 mg, 2.46 mmol) **97** und Benzophenon (1.6 eq, 717 mg, 3.94 mmol) werden in einem Kolben unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre vorgelegt und in ml abs. THF gelöst. 894  $\mu$ l (4.92 mmol, 2 eq) HMPA werden dieser Lösung zugegeben. Diese Mischung wird auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und vor der tropfenweise und vorsichtigen Zugabe von  $t\text{BuLi}$  für 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach 30 min Rühren wird die Reaktion innerhalb von 2 h auf RT gebracht und bei dieser Temperatur für weitere 3 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsmischung Wasser und anschließend halbkonzentrierte NaOH-Lösung zugegeben und für 2 h gerührt. Danach wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit DCM oder  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (beginnend mit MTBE, danach *Ausbeute*: 49 % (1.21 mmol, 380 mg)

*Summenformel:*  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}$

*Molmasse:* 315.20

#### **Drehwert:**

$[\alpha]_{\text{D}} = 66^{\circ}$  ( $c$  1.06,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

#### **IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3080 (w), 2936 (s), 2872 (m), 2808 (m), 1692 (w), 1672 (w), 1636 (m), 1596 (w), 1576 (w), 1492 (m), 1452 (m), 1420 (w), 1376 (m), 1296 (m), 1172 (m), 1072 (m), 988 (s), 916 (m), 880 (m)  $\text{cm}^{-1}$

#### **$^1\text{H}$ NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  7.40-7.22 (m, 10 H, Ar-H), 6.22 (d,  $J = 9$  Hz, 1 H, H-9), 5.91 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 16.5$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10$  Hz,  $^2J = 7$  Hz, 1 H, H-10), 5.10 (ddd,  $J = 16.5$  Hz,  $J = 11$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 5.09 (ddd,  $J = 11$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 3.46 (q,  $J = 9$  Hz, 1 H, H-2), 3.15 (ddd,  $J = 14$  Hz,  $J = 10$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-6), 3.04 (dd,  $J = 14$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, 1 H,

H-6), 2.95-2.89 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.41-2.33 (m, 1 H, H-5), 1.80-1.75 (m, 1 H, H-4), 1.64-1.51 (m, 4 H, H-8, H-8, H-3, H-3)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

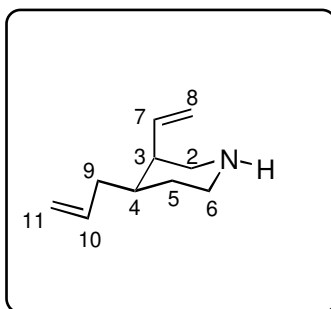
$\delta_{\text{C}}$  143.94 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-12), 142.30 (CH, C-10), 139.62 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-13), 129.85, 128.19, 128.11, 127.70, 127.45, 127.41 (C-Ar, C-9), 54.88 (CH, C-2), 47.41 ( $\text{CH}_2$ , C-6, C-7), 39.24 (CH, C-5), 28.69 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.71 (CH, C-4), 25.65 ( $\text{CH}_3$ , C-3)

**MS  $m/z$ :**

315 (9.08), 275 (3.98), 261 (4.75), 238 (1.75), 215 (4.99), 191 (4.07), 165 (2.46), 154 (3.84), 136 (3.97), 124 (2.59), 105 (100), 91 (4.33), 77 (47.93), 69 (4.03)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}$ : 315.1987, gefunden: 315.1986.

(3*S*,4*S*)-4-Allyl-3-vinyl-piperidin **89**:

In einem mit Rührfisch, Septum und Druckausgleich versehenen und mit Argon gespülten 50- ml-Zweihalskolben werden 5 ml einer 1 molaren LiDBB-Lösung (entspricht für Lithium 35 mg, 5 mmol, 4 eq) injiziert. Die LiDBB-Lösung wird mit 25 ml abs. THF verdünnt. Diese Lösung wird auf -78 °C mit Trockeneis/Methanol heruntergekühlt. Zu dieser Lösung wird unter starkem Rühren das QCD-Bromid **65** (300 mg, 1.3 mmol) injiziert. Die Farbe der Lösung schlägt von grün zu rotbraun um. Nach 45 min ist die Lösung fast klar und das Kühlbad wird entfernt. Die noch kalte Lösung wird mit 15 ml 2n Salzsäure versetzt und noch 15 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und anschließend wird die wäßrige Phase mit DCM (3x) gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, bis sie leicht basisch reagiert. Diese basische wäßrige Phase wird mit weiterem DCM (5x) extrahiert. Die beim Ausschütteln der wäßrigen basischen Phase erhaltenen organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (3x) und gesättigter NaCl-Lsg. (1x) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das LM wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (beginnend MTBE:MeOH, 9:1) gereinigt. Man erhält 26 mg des Produktes **89** als klares braunes Öl.

*Ausbeute:* 14 % (0.18 mmol, 26 mg)

*Summenformel:* C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N

*Molmasse:* 151.14

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3076 (w), 2928 (s), 2856 (m), 2336 (w), 1640 (w), 1444 (w), 1240 (w), 1180 (w), 996 (w), 916 (m) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  6.08 (ddd, <sup>3</sup>J = 17.10 Hz, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-7) 5.8 (dddd, <sup>3</sup>J = 17.1 Hz, <sup>3</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, H-10) 5.13 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>2</sup>J = 2 Hz, H-8<sub>cis</sub>) 5.08 (ddd, <sup>3</sup>J = 17.1 Hz, <sup>2</sup>J = 2 Hz, <sup>4</sup>J = 1 Hz, H-8<sub>trans</sub>) 5.03-4.97 (m, 2 H-11) 3.07 (ddd, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, H-6<sub>eq</sub>) 2.98 (ddd, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, J = 1 Hz, H-2<sub>eq</sub>) 2.85

(dd,  $^2J = 12.3$  Hz,  $^3J = 3.1$  Hz, H-2<sub>ax</sub>) 2.66 (ddd,  $^2J = 12.4$  Hz,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz, H-6<sub>ax</sub>) 2.29 (m, H-3) 2.1 (bs, 1 H, NH) 2.02 (dddd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 7$  Hz,  $^3J = 7$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, H-9) 1.91 (m, H-9) 1.66 (m, H-4) 1.53-1.45 (m, H-5<sub>eq</sub>) 1.39 (dddd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, H-5<sub>ax</sub>)

### <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz):

$\delta_C$  137.51, 137.16 (CH, C-10, C-7) 116.32, 115.85 (CH<sub>2</sub>, C-8, C-11) 51.76 (CH<sub>2</sub>, C-2) 46.30 (CH<sub>2</sub>, C-6) 43.06 (CH, C-3) 38.78 (CH, C-4) 37.77 (CH<sub>2</sub>, C-5) 28.69 (CH<sub>2</sub>, C-9)

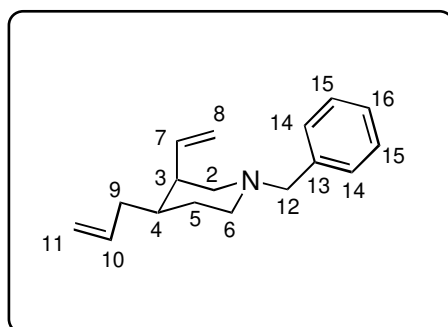
### MS *m/z*:

151 (M<sup>+</sup>, 11.99), 122 (18.74), 108 (39.88), 93 (20.20), 81 (62.61), 67 (30.11)

### HRMS:

berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N: 151.1361, gefunden: 151.0991.

### 4-Allyl-1-benzyl-3-vinyl-piperidin 86:



In einem mit Rührfisch, Septum und Druckausgleich versehenen und mit Argon gespülten 25- ml-Zweihalskolben werden 2,5 ml einer 1 molaren LiDBB-Lösung (entspricht für Lithium 17.5 mg, 2.5 mmol, 5 eq) injiziert. Die LiDBB-Lösung wird mit 12 ml abs. THF verdünnt. Diese Lösung wird auf -78 °C mit Trockeneis/Methanol heruntergekühlt. Zu dieser Lösung wird unter starkem Rühren das QCD-Bromid **65** (115 mg, 0.5 mmol) injiziert. Die Farbe der Lösung schlägt von grün zu rotbraun um. Nach 8 min wird Benzylbromid (85.5 mg, 0.5 mmol) injiziert. Die Lösung wird schlagartig farblos. Das Kühlbad wird entfernt. Die noch kalte Lösung wird mit 15 ml 2n Salzsäure versetzt und noch 15 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und anschließend wird die wäßrige Phase mit DCM (3x) gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, bis sie leicht basisch reagiert. Diese basische, wäßrige Phase wird mit weiterem DCM (5x) extrahiert. Die beim Ausschütteln der wäßrigen, basischen Phase erhaltenen organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (3x) und gesättigter NaCl-Lsg. (1x) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet.

Das LM wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (beginnend MTBE/MeOH, 9:1) gereinigt. Man erhält 3 mg des Produktes **86** als braunes Öl.

*Ausbeute:* 8 % (0.04 mmol, 3mg)

*Summenformel:* C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>1</sub>Cl<sub>1</sub>

*Molmasse:* 241.24

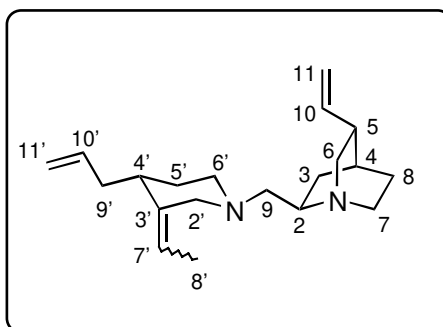
### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):

δ<sub>H</sub> 6.06 (ddd, <sup>3</sup>J = 17 Hz, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1 H, H-7) 5.84 (dddd, <sup>3</sup>J = 17.09 Hz, <sup>3</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1 H, H-10) 5.13 (dd, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>2</sup>J = 1.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H, H-8<sub>cis</sub>) 5.08 (ddd, <sup>3</sup>J = 17 Hz, <sup>2</sup>J = 1.8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-8<sub>trans</sub>) 5.05-4.96 (m, 2 H, H-11), 3.66-3.59 (m, 2 H, H-12), 3.08 (ddd, <sup>2</sup>J = 13 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 1 H, H-6<sub>eq</sub>) 2.97 (ddd, <sup>2</sup>J = 12 Hz, <sup>3</sup>J = 3 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-2) 2.83 (dd, <sup>2</sup>J = 12 Hz, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-2) 2.64 (ddd, <sup>2</sup>J = 13 Hz, <sup>3</sup>J = 11 Hz, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-6) 2.29 (m, 1 H, H-3), 2.02 (m, 1 H, H-9) 1.91 (m, 1 H, H-9) 1.66 (m, 1 H, H-4) 1.53-1.45 (m, 1 H, H-5) 1.39 (m, 1 H, H-5)

### MS m/z:

241 (M<sup>+</sup>, 12.14) 240 (8.08) 200 (13.84) 198 (14.07) 186 (7.09) 172 (9.99) 151 (4.04) 150 (19.11) 149 (15.82) 146 (6.67) 135 (3.39) 134 (8.30) 120 (19.85) 92 (12.61) 91 (100) 77 (5.74) 65 (9.67)

(1S,2R,4S,5R)-2-((3S,4S)-4-Allyl-3-ethyliden-piperidin-1-ylmethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **91**:



In einem mit Druckausgleich und Septum versehenen und mit Argon gespülten 10-ml-Zweihalskolben werden QCD-Bromid **65** (46.8 mg, 0.2 mmol) und Ph<sub>3</sub>PO (253.2mg, 0.9 mmol, 4.5 eq) vorgelegt. Es werden 2,6 ml abs. THF injiziert und anschließend wird das Septum gegen einen Glasstopfen getauscht. Im Argongegenstrom wird das Lithium (4.2 mg,

0.6 mmol, 3 eq) in drei bis vier Stückchen hinzugegeben und direkt im Anschluß werden 20 µl abs. Dioxan injiziert. Diese Reaktionsmischung wird in ein auf 10 °C temperiertes Ultraschallreinigungsbad gehängt und für 15 min dem Ultraschall ausgesetzt. Nach 15 min werden 0,5 ml DMF ebenfalls im Argongegenstrom injiziert und die Reaktionslösung wird für weitere 25 min dem Ultraschall ausgesetzt.

Zur Aufarbeitung wird ein Rührfisch in die Reaktionslösung gegeben. Man gibt 3 ml 1n Salzsäure zu der Reaktionslösung und rührt für 10 min. Danach trennt man die wäßrige von der organischen Phase und wäscht die wäßrige Phase mit drei Portionen DCM. Die wäßrige Phase wird durch Zugabe von Natriumhydroxid-Plätzchen leicht alkalisch gemacht. Diese jetzt alkalische wäßrige Phase wird mit weiteren fünf Portionen DCM extrahiert. Die vereinigten beim Extrahieren der alkalischen Phase erhaltenden organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3x) und gesättigter NaCl-Lösung (1x) gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das LM im Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel säulenchromatographisch (MTBE/MeOH, 5:1) gereinigt. Man erhält 28 mg von **91** als gelbes Öl.

*Ausbeute:* 46 % (0.092 mmol, 28 mg)

*Summenformel:* C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>

*Molmasse:* 300.26

#### IR (CHCl<sub>3</sub>):

$\nu$  3076 (w), 2928 (s), 2860 (s), 1720 (w), 1636 (w), 1456 (m), 1292 (w), 1260 (w), 1228 (w), 1120 (w), 1052 (w), 992 (w), 916 (m) cm<sup>-1</sup>

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  5.88 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 17.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, H-10), 5.76 (dddd, <sup>3</sup>*J* = 16.5, <sup>3</sup>*J* = 10 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, H-10'), 5.25 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, H-7'), 5.04-4.95 (m, H-11, H-11, H-11', H-11'), 3.76-3.66 (m, 1 H), 3.64-3.59 (m, 1 H), 3.43-3.38 (m, 1 H), 2.99-2.80 (m, 4 H), 2.78-2.64 (m, 3 H), 2.58-2.52 (m, 1 H), 2.48-2.41 (m, 1 H), 2.40-2.35 (m, 2 H), 2.28-2.12 (m, 2 H), 2.08-2.00 (m, 2 H), 1.82-1.74 (m, 1 H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.64 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.67 Hz, 3H, H-8'), 1.58-1.48 (m, 2 H), 0.91-0.81 (m, 1 H)

#### <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz):

$\delta_{\text{C}}$  140.79 (CH, C-10), 137.67 (CH, C-3'), 137.58 (CH, C-10'), 116.77 (CH, C-7'), 115.66 (CH, C-11'), 114.34 (CH, C-11), 70.56 (CH, C-2'), 61.87 (CH, C-6'), 53.96 (CH, C-2), 53.26 (CH, C-9), 49.22 (CH, C-6), 47.68 (CH, C-7), 41.57 (CH, C-5), 40.23 (CH, C-4'), 36.34 (CH, C-5'), 31.38 (CH, C-9'), 27.91 (CH, C-4), 27.40 (CH, C-8), 26.80 (CH, C-3), 12.79 (CH, C-8')



**MS m/z (80°C):**

302 (8.62) 301 (9.50) 300 ( $M^+$ , 21.74) 299 (10.97) 286 (13.95) 260 (15.22) 259 (47.38) 231 (8.91) 202 (8.94) 193 (10.24) 190 (16.72) 179 (14.33) 177 (10.38) 167 (11.11) 166 (34.61) 165 (22.20) 164 (100) 162 (19.21) 152 (15.33) 151 (30.87) 150 (82.91) 136 (25.06) 122 (24.85) 108 (35.62) 96 (23.08) 82 (42.62)

**HR-MS:**

berechnet für  $C_{20}H_{32}N_2$ : 300.2566, gefunden: 300.2567.

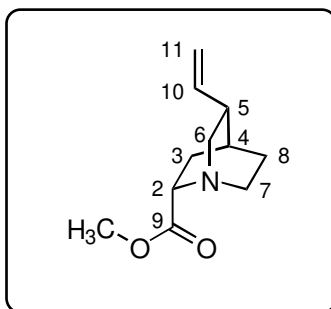
**Vorschrift zur Darstellung der QCI-/QCD-Carbonsäureester 109 und 110:**

QCI bzw. QCD wird vorgelegt und in Aceton (4 ml/mmol Aminoalkohol) gelöst. Bei 0 °C wird vorsichtig unter Rühren 2.5 eq 2.67 M Jones-Lösung ( $CrO_3$ , konz.  $H_2SO_4$ ,  $H_2O$ ) zugetropft. Ein gelblicher Feststoff bildet sich, der bei weiterer Zugabe einer orangeroten Farbe weicht. Bei beendeter Zugabe ist die Bildung eines dunkelgrünen Niederschlages zu beobachten, die Lösung darüber bleibt dunkelrot. Die Reaktionsmischung wird auf RT gebracht und für 5-6 d gerührt.

Zur Aufarbeitung wird überschüssiges  $CrO_3$  durch Zugabe von reichlich Isopropanol reduziert. Nach der Zugabe und 5 min Rühren wird die Mischung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird für 2 d an der Ölpumpe getrocknet.

Anschließend wird unter Stickstoffatmosphäre der Rückstand in Methanol suspendiert. Danach wird unter Rühren konz. Salzsäure (katal.) zugegeben. Der gesamte Feststoff geht nun in Lösung. Diese Reaktionsmischung wird für 14 d bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Lösung durch Zugabe von ges.  $NaHCO_3$ -Lösung auf pH 5-7 gebracht. Zugabe von Ethylendiamin kann die Aufarbeitung erleichtern. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über  $NaSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH, 10:1).

**(1S,2S,4S,5R)-5-Vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäuremethylester 109:**

0.5 g (3 mmol) QCI **34** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 48 % (1.437 mmol, 280 mg)

*Summenformel:*  $C_{11}H_{17}NO_2$

*Molmasse:* 195.13

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 46.3^\circ$  ( $c$  1.0,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  2952 (s), 2868 (m), 1732 (s), 1636 (m), 1456 (m), 1436 (m), 1368 (w), 1308 (w), 1396 (m), 1264 (s), 1228 (m), 1080 (w), 1036 (m), 992 (w), 916 (m), 824 (w)  $cm^{-1}$

**$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  5.89 (ddd,  $^3J_{trans} = 17.2$  Hz,  $^3J_{cis} = 10$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.07 (ddd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-11), 5.06 (ddd,  $J = 10$  Hz,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11), 3.76 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 3.55-3.49 (m, 1 H, H-2), 3.18 (dd,  $J = 14$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6), 2.95-2.85 (m, 1 H, H-7), 2.82-2.69 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.35-2.26 (m, 1 H, H-5), 2.01-1.92 (m, 1 H, H-4), 1.86-1.78 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.65-1.46 (2 H, H-3, H-3)

**$^{13}C$  NMR (100 MHz):**

$\delta_C$  173.37 (C=O), 141.34 (CH, C-10), 114.64 (CH, C-11), 58.64 (CH,  $CH_3$ ), 54.90 (CH, C-6), 52.22 (CH, C-2), 43.04 (CH, C-7), 39.30 (CH, C-5), 27.20 (CH, C-8), 27.08 (CH, C-4), 23.78 (CH, C-3)

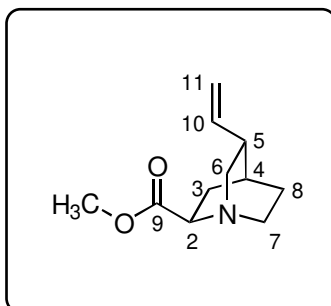
**MS  $m/z$ :**

195 (13.47), 180 (5.70), 168 (1.68), 154 (2.88), 136 (100), 129 (7.38), 122 (3.18), 108 (6.36), 100 (5.64), 94 (4.89), 87 (1.05), 81 (11.40), 77 (3.83), 67 (4.75)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{11}H_{17}NO_2$ : 195.1259, gefunden: 195.1259.

(1S,2R,4S,5R)-5-Vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäuremethylester **110**:



1.035 g (6.2 mmol) QCD **35** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 48 % (2.98 mmol, 581 mg)

*Summenformel:* C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

*Molmasse:* 195.13

**Drehwert:**

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 119.1° (c 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  2948 (s), 2868 (m), 1734 (s), 1632 (m), 1453 (m), 1436 (m), 1366 (w) 1296 (m), 1262 (s), 1228 (m), 1086 (w), 1032 (m), 992 (w), 916 (m), 816 (w) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  5.88 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>trans</sub> = 17.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>cis</sub> = 10 Hz, <sup>2</sup>*J* = 7.5 Hz, 1 H, H-10), 5.03 (ddd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-11), 5.02 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 1.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1 H, H-11), 3.75 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.53-3.45 (m, 1 H, H-2), 3.05-2.95 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.93-2.84 (m, 1 H, H-7), 2.64 (ddd, *J* = 14 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-6), 2.31-2.22 (m, 1 H, H-5), 2.13-2.05 (m, 1 H, H-3), 1.82-1.77 (m, 1 H, H-4), 1.70-1.65 (m, 1 H, H-3), 1.64-1.57 (m, 2 H, 2 H-8, H-8)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  172.47 (C=O), 140.14 (CH, C-10), 114.74 (CH, C-11), 58.50 (CH, CH<sub>3</sub>), 52.14 (CH, C-2), 49.59 (CH, C-6), 48.37 (CH, C-7), 39.71 (CH, C-5), 27.10 (CH, C-4), 26.57 (CH, C-8), 23.67 (CH, C-3)

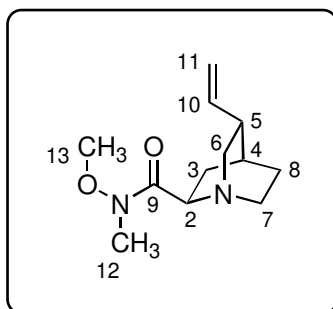
**MS *m/z*:**

195 (29.38), 180 (6.66), 173 (3.93), 168 (3.54), 154 (6.06), 141 (1.15), 136 (100), 127 (1.21), 122 (2.70), 108 (10.50), 100 (8.78), 86 (5.94), 81 (12.00), 77 (3.27), 66 (4.91)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{11}H_{17}NO_2$ : 195.1259, gefunden: 195.1259.

(1S,2R,4S,5R)-5-Vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure-N-methoxy-N-methylamid  
**153:**



Eine Lösung von  $Me_2AlCl$  (1.01 M Hexan-Lsg., 2.5 eq) wird innerhalb von 5 min unter Rühren bei 0 °C zu  $MeONHMe \cdot HCl$  in abs. DCM gegeben. Die Mischung wird für 1 h bei 0 °C gerührt. Bei RT wird anschließend der QCD-Methylester **110** (224 mg (1 mmol), gelöst in abs. DCM tropfenweise dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 4 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit einem Phosphat-Puffer (7.5 ml, pH 8) versetzt und für weitere 10 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Chloroform verdünnt, durch Zeolith filtriert und mit Chloroform gewaschen. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Säulenchromatographische Reinigung liefert ein leicht gelbliches, hochviskoses Öl.

Ausbeute: 59 % (0.59 mmol, 132 mg)

Summenformel:  $C_{12}H_{20}N_2O_2$

Molmasse: 224.15

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 99.6^\circ$  (c 1.265,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3000 (m), 2936 (s), 2872 (m), 1732 (w), 1656 (s), 1456 (m), 1424 (m), 1388 (m), 1328 (m), 1260 (w), 1228 (m), 1176 (m), 1120 (w), 1048 (w), 1024 (m), 980 (m), 916 (m), 876 (m), 832 (m)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  6.03 (ddd,  $^3J_{trans} = 17.3$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.2$  Hz,  $^2J = 7.8$  Hz, 1 H, H-10), 5.03 (ddd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-11), 5.01 (ddd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-11), 3.75-3.73 (m, 2 H, H-2, H-6), 3.74 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.21 (s, 3 H,  $NCH_3$ ), 3.04-2.90 (m,

1 H, H-7), 2.89-2.77 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.27-2.16 (m, 2 H, H-3, H-5), 1.81-1.75 (m, 1 H, H-4), 1.66-1.58 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.48-1.38 (m, 1 H, H-3)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  173.26 (C=O), 140.73 (CH, C-10), 114.44 (CH, C-11), 61.33 (OCH<sub>3</sub>), 55.24 (CH, C-2), 48.97 (CH, C-6), 48.64 (CH, C-7), 40.35 (CH, C-5), 32.74 (NCH<sub>3</sub>), 29.70 (CH, C-8), 27.71 (CH, C-4), 26.67 (CH, C-3)

**MS  $m/z$ :**

224 (14.42), 204 (1.62), 193 (40.25), 164 (21.54), 152 (4.08), 136 (100), 122 (6.68), 108 (15.55), 95 (14.31), 86 (1.77), 81 (27.05), 74 (37.00), 67 (9.06)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 224.1525, gefunden: 224.1526.

**Vorschrift zur Darstellung der gemischten Carbonate **77**, **102**:**

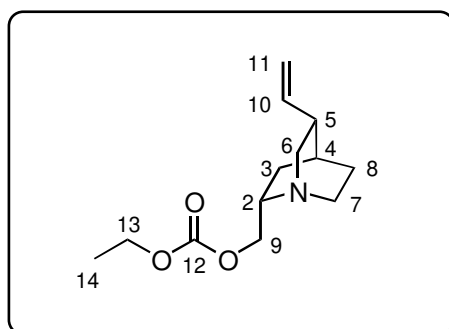
Das gemischte Carbonat **77** war bei allen Mitsunobu-Reaktionen ein unerwünschtes Produkt einer Nebenreaktion, 9 %-17 % Ausbeute (Kapitel 5.5).

Die gemischten Carbonate **77** und **102** sind in der Oxidation nach Vorschrift von Markó (Kapitel 8) als unerwünschte Hauptprodukte erhalten worden:

CuCl (10 mol%, mg), Phenanthrolin (10 mol%) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq) werden in abs. Toluol aufgeschlämmt und für 20 min gerührt. Anschließend wird DEAD (1.2 eq) oder Hydrazin (1.2 eq) bzw. DBAD (1.2 eq) dazugegeben. Anschließend erfolgt die Zugabe von QCI **34** (mmol, mg). Trockene Preßluft wird durch eine Metallkanüle durch die Reaktionsmischung geleitet und der Reaktionskolben für mehrere Stunden erhitzt (60-90 °C).

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionstemperatur bei RT mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit DCM oder CHCl<sub>3</sub> verdünnt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM oder CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH, 10:1).

Carbonsäureethylester((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct)-2-ylmethylester **77**:



150 mg (0.9 mmol) QCI **34** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 72 % (0.647 mmol, 155 mg)

Summenformel:  $C_{13}H_{21}NO_3$

Molmasse: 239.1521

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 24.2^\circ$  ( $c$  1.01,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3080 (w), 2974 (s), 2932 (s), 2868 (m), 1742 (s), 1636 (m), 1476 (m), 1452 (m), 1388 (m), 1366 (s), 1278 (s), 1256 (s), 1164 (s), 1096 (m), 1050 (m), 992 (m), 968 (m), 916 (m), 862 (m), 816 (w)  $cm^{-1}$

**$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  5.89 (ddd,  $^3J_{trans} = 17.1$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.5$  Hz,  $^2J = 3.7$  Hz, 1 H, H-10), 5.09-5.01 (m, 2 H, H-11, H-11), 4.27-4.11 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.52-3.42 (m, 2 H, H-13), 3.18 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6), 3.16-3.07 (m, 1 H, H-2), 3.04-2.92 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.74-2.64 (m, 1 H, H-6), 2.37-2.25 (m, 1 H, H-5), 1.93-1.79 (m, 1 H, H-3), 1.78-1.72 (m, 1 H, H-4), 1.56-1.46 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, H-14), 0.96-0.89 (m, 1 H, H-3)

**$^{13}C$  NMR (100 MHz):**

$\delta_C$  154.04 (C=O), 141.46 (CH, C-10), 114.62 (CH<sub>2</sub>, C-11), 68.27 (CH<sub>2</sub>, C-9), 62.84 (CH<sub>2</sub>, C-6), 57.47 (CH, C-2), 54.43 (CH<sub>2</sub>, C-13), 40.04 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.92 (CH, C-5), 27.78 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.32 (CH, C-4), 24.47 (CH<sub>2</sub>, C-3), 14.16 (CH<sub>3</sub>, C-14)

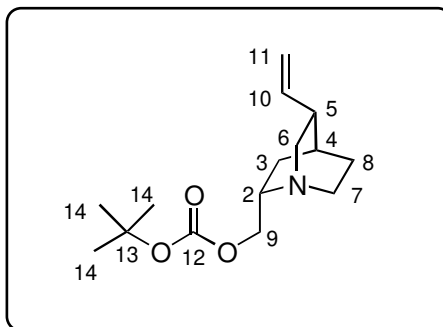
**MS  $m/z$ :**

239 (5.24), 198 (2.77), 167 (6.28), 150 (11.80), 136 (100), 126 (3.21), 107 (5.36), 91 (4.51), 81 (8.76), 72 (8.41)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{13}H_{21}NO_3$ : 239.1521, gefunden: 239.1521.

Carbonsäure-tert.-butylester((1S,2S,4S,5R)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct)-2-ylmethylester  
**102:**



150 mg (0.9 mmol) QCI **34** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 69 % (0.621 mmol, 166 mg)

Summenformel:  $C_{15}H_{25}NO_3$

Molmasse: 267.18

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 25.5^\circ$  ( $c$  1.025,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3076 (w), 2976 (s), 2932 (s), 2864 (m), 1740 (s), 1636 (m), 1476 (m), 1452 (m), 1392 (m), 1368 (s), 1336 (m), 1276 (s), 1256 (s), 1164 (s), 1096 (m), 1052 (m), 992 (m), 968 (m), 912 (m), 864 (m), 816 (w), 768 (w), 668 (w)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  5.88 (ddd,  $^3J_{trans} = 17.5$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.3$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.05 (ddd,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1.4 Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 5.03 (ddd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 4.07 (dd,  $J = 11.3$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1 H, H-9), 3.98 (dd,  $J = 11.3$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, H-9), 3.19 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 3.15-3.06 (m, 1 H, H-2), 3.05-2.95 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 2.76-2.67 (m, 2 H, H-7<sub>exo</sub>, H-6<sub>exo</sub>), 2.35-2.26 (m, 1 H, H-5), 1.93-1.84 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.76 (st,  $J = 3$  Hz, 1 H, H-4), 1.57-1.49 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.47 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.98-0.90 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  153.64 (C=O), 141.58 (CH, C-10), 114.48 (CH<sub>2</sub>, C-11), 81.99 (C<sub>q</sub>, C-13), 67.45 (CH<sub>2</sub>, C-9), 55.48 (CH<sub>2</sub>, C-6), 54.37 (CH, C-2), 40.86 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.59 (CH, C-5), 27.74 (CH<sub>3</sub>, C-14), 27.66 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.31 (CH, C-4), 24.80 (CH<sub>2</sub>, C-3)

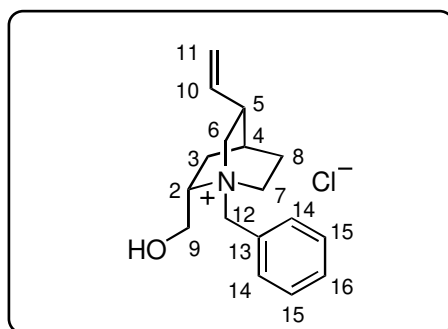
**MS  $m/z$ :**

267 (9.73), 210 (1.88), 194 (7.34), 180 (1.16), 170 (7.77), 156 (1.14), 150 (21.64), 136 (100), 126 (1.23), 117 (3.59), 109 (2.69), 96 (2.41), 81 (4.72), 67 (3.55)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>: 267.1834, gefunden: 267.1836.

((1S,2S,4S,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan)-yl-benzyl-ammoniumchlorid **104**



400 mg (2.4 mmol) QCI **34** werden in THF gelöst und 1.1 eq (2.64 mmol, 304  $\mu\text{l}$ ) Benzylchlorid werden langsam dazugegeben. Diese Mischung wird für einen Tag gerührt und danach mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und verworfen. Aus der wässrigen Phase wird das Wasser am Rotationsverdampfer entfernt. Auf diese Weise wird ein leicht gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: **77 %** (1.844 mmol, 541 mg)

Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NOCl

Molmasse: 293.84

 **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH):**

$\delta_{\text{H}}$  7.62-7.58 (m, 2 H, H-15), 7.56-7.49 (m, 3 H, H-14, H-16), 5.91 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17.3$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.3$  Hz,  $^2J = 6.3$  Hz, 1 H, H-10), 5.21 (ddd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 5.18 (ddd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 4.74 (d,  $J = 13$  Hz, 1 H, H-12), 4.64 (d,  $J = 13$  Hz, 1 H, H-12), 4.15-4.02 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.96-3.87 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 3.89-3.70 (m, 1 H, H-2), 3.56 (dd,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 10.3$  Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 3.45-3.34 (m, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 3.13 (ddd,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 3$  Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.82-2.72 (m, 1 H,

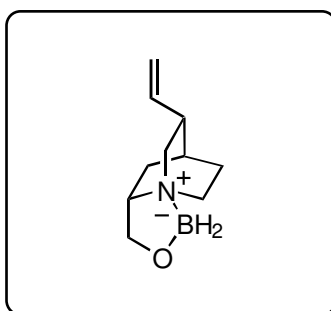


H-5), 2.24 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 2.09-2.01 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.97-1.89 (m, 1 H, H-4), 1.76 (dddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 5$  Hz,  $J = 3$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOH):**

$\delta_C$  138.48 (CH, C-10), 137.68 (CH, C-13), 134.52 (CH, C-14, C-14), 129.33, 129.71 (CH, C-15), 128.89 (CH, C-16), 117.85 (CH, C-11), 67.59 (CH, C-2), 66.23 (CH, C-12), 62.27 (CH, C-9), 61.46 (CH, C-9), 52.10 (CH, C-7), 39.20 (CH, C-5), 28.25 (CH, C-4), 25.90 (CH, C-8), 25.13 (CH, C-3)

**Borat 106:**



300 mg (1.8 mmol) QCI **34** werden in THF gelöst. Bei 0 °C wird tropfenweise BH<sub>3</sub>•DMS (1.8 mmol, ml, 1.0 eq) zugegeben. Nach Rühren bei RT für 1 d wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH, 10:1). Auf diese Weise wird ein farbloser glasartiger Feststoff erhalten.

*Ausbeute:* 55 % (0.988 mmol, 177 mg)

*Summenformel:* C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NOB

*Molmasse:* 179.15

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3625 (mb), 3506 (mb), 2999 (w), 2953 (s), 2879 (m), 2340 (s), 2276 (m), 1640 (w), 1459 (m), 1415 (m), 1230 (m), 1166 (s), 1051 (s), 1024 (w), 924 (m), 865 (m), 836 (w) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH):**

$\delta_H$  5.84 (ddd,  $^3J_{trans} = 17.2$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.2$  Hz,  $^2J = 6.8$  Hz, 1 H, H-10), 5.16 (ddd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 5.15 (ddd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 3.98 (dd,  $J = 13$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, H-9), 3.47 (dd,  $J = 13$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, H-9), 3.31-3.19 (m, 1 H, H-7), 3.25 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 10.4$  Hz, 1 H, H-6), 3.08-2.97 (m, 2 H, H-2, H-6), 2.95-2.85 (m, 1 H, H-7), 2.61-2.52 (m, 1 H, H-5), 2.09-1.99 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.98-1.93 (m, 1 H, H-4), 1.77-1.69 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.16 (dddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1 H, H-3<sub>exo</sub>), 0.2 (s, 2 H, BH<sub>2</sub>)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOH):**

$\delta_{\text{C}}$  138.26 (CH, C-10), 115.14 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 62.87 (CH, C-2), 62.10, 60.61 ( $\text{CH}_2$ , C-9, C-6), 47.29 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 37.48 (CH, C-5), 26.00 (CH, C-4), 24.36 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 24.17 ( $\text{CH}_2$ , C-3)

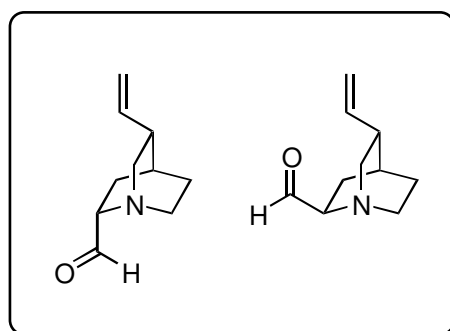
**MS  $m/z$ :**

179 ( $\text{M}^+$ , 31.67), 167 (8.92), 150 (6.25), 136 (74.05), 136 (74.05), 124 (7.01), 108 (10.76), 98 (6.80), 91 (10.61), 82 (17.69), 72 (13.53)

**HRMS:**

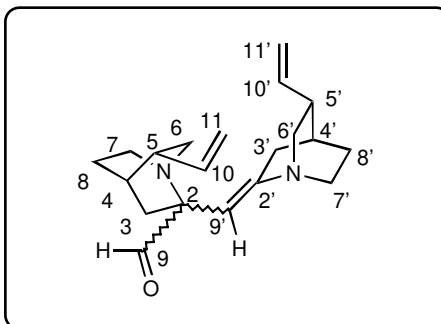
berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}$ : 179.1481, gefunden: 179.1442

(1S,2S,4S,5R)-5-Vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carbaldehyd und (1S,2R,4S,5R)-5-Vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carbaldehyd, Diastereomerenmischung **28**:<sup>42</sup>



$\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.6 mmol, mg, 2 eq) wird dem bereits ausgeheiztem CsF (5.4 mmol, 859 mg) zugegeben und in 4 ml DMSO aufgeschlämmt. Diese Mischung wird zum Sieden erhitzt. Nach 2 min wird das QCI-Mesylat **53** oder das QCD-Mesylat **55** (neat) (1.8 mmol, 300 mg) zügig dazugespritzt. Nach weiteren 10 min wird die Mischung mittels Eisbad schnell heruntergekühlt. Noch bevor die Suspension RT erreicht hat, wird Eiswasser zur Reaktionsmischung gegeben. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet und das DCM anschließend bei RT bei vermindertem Druck abgezogen. Die Rohprodukt-DMSO-Mischung wird nun einer Kugelrohrdestillation unterzogen. Dieser Reinigungsschritt liefert das Produkt als farbloses Öl. Dieses Öl färbt sich, einhergehend mit Bildung von Folgeprodukten, bereits nach wenigen Minuten rot.

(1S,2S/R,4S,5R)-5-Vinyl-2-((1S,4S,5R)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ylidenmethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carbaldehyd **107**:



Frisch zubereitetes und ausgiebig getrocknetes  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  auf Zeolith (5 eq, 3.3 g) wird mit Toluol (90 ml) aufgeschlämmt. 200mg (1.2 mmol) QCI **35** werden dazugegeben. 1/3 des Lösungsmittels wird abdestilliert. Anschließend wird die Reaktionsmischung für 2 h unter Rückfluß erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird der Feststoff abfiltriert und das Filtrat mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM oder  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH, 5:1) und wird auf diese Art als leicht gelbliches, hochviskoses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 49 % (0.59 mmol, 183 mg)

*Summenformel:*  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

*Molmasse:* 312.46

#### IR ( $\text{CHCl}_3$ ):

$\nu$  3080 (w), 2940 (s), 2868 (m), 1736 (s), 1692 (w), 1664 (w), 1636 (m), 1452 (m), 1376 (w), 1324 (m), 1292 (w), 1260 (m), 1228 (m), 1160 (m), 1140 (s), 1076 (m), 996 (m), 960 (m), 916 (m), 824 (w)  $\text{cm}^{-1}$

#### $^1\text{H}$ NMR (600 MHz):

$\delta_{\text{H}}$  9.38 (s, 1 H, H-9), 6.57 (t,  $J = 13.5$  Hz, 1 H, H-9'), 5.82 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.1$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.71 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10$  Hz,  $^2J = 7.7$  Hz, 1 H, H-10'), 4.99 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 4.98 (ddd,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 4.96 (ddd,  $J = 10$  Hz,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, H-11'<sub>cis</sub>), 4.94 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1 H, H-11'<sub>trans</sub>), 3.20 (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 3.22-3.15 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 3.08 (dd,  $J = 14.8$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6'<sub>endo</sub>), 2.97-2.90 (m, 1 H, H-7'<sub>endo</sub>), 2.86-2.80 (m, 1 H, H-7'<sub>exo</sub>), 2.64 (ddd,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.62 (ddd,  $J = 12$  Hz,  $J = 6$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.45 (ddd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1 H, H-3'<sub>endo</sub>), 2.36-2.31 (m, 2 H, H-5, H-3<sub>endo</sub>), 2.30 (ddd,  $J = 14.8$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, H-6'<sub>exo</sub>), 2.19-2.13 (m, 1 H, H-5'), 2.07 (ddd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 2$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, 1 H, H-3'<sub>exo</sub>), 1.88 (st,  $J = 3$  Hz, 1 H,

H-4'), 1.84 (st,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, H-4), 1.66-1.50 (m, 4 H, H-8, H-8, H-8', H-8'), 1.29 (ddd,  $J = 14.8$  Hz,  $J = 3.6$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

### <sup>13</sup>C NMR (150 MHz):

$\delta_C$  198.68 (CH, C-9), 141.00 (CH, C-10), 139.94 (CH, C-10'), 132.37 (CH, C-9'), 115.14 (CH<sub>2</sub>, C-11'), 114.5 (CH<sub>2</sub>, C-11), 90.25 (C<sub>q</sub>, C-2'), 59.55 (C<sub>q</sub>, C-2), 55.98 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.68 (CH<sub>2</sub>, C-6'), 49.30 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.59 (CH<sub>2</sub>, C-7'), 40.16 (CH, C-5'), 38.52 (CH, C-5), 28.88 (CH, C-4'), 28.51 (CH, C-4), 27.62, 26.78, 25.74 (CH<sub>2</sub>, C-8, C-8', C-3'), 24.63 (CH<sub>2</sub>, C-3)

### 107, polar:

### IR (CHCl<sub>3</sub>):

$\nu$  3080 (w), 2940 (s), 2872 (m), 1740 (s), 1692 (w), 1664 (w), 1636 (m), 1452 (m), 1364 (w), 1324 (m), 1260 (m), 1228 (m), 1124 (s), 1036 (m), 996 (m), 948 (w), 916 (m), 860 (w), 836 (w) cm<sup>-1</sup>

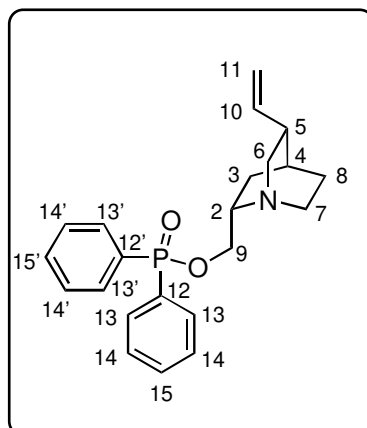
### <sup>1</sup>H NMR (600 MHz):

$\delta_H$  9.43 (s, 1 H, H-9), 6.67 (bs, 1 H, H-9'), 5.86 (ddd,  $^3J_{trans} = 17.2$  Hz,  $^3J_{cis} = 10$  Hz,  $^2J = 8$  Hz, 1 H, H-10 oder H-10'), 5.78 (ddd,  $^3J_{trans} = 17.3$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.1$  Hz,  $^2J = 7.6$  Hz, 1 H, H-10 oder H-10'), 5.04-4.97 (m, 4 H, H-11, H-11, H-11', H-11'), 3.24 (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub> oder H-6'<sub>endo</sub>), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.88 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 9.4$  Hz, 1 H), 2.69-2.60 (m, 2 H, H-6<sub>exo</sub>, H-7<sub>exo</sub> oder H-6'<sub>exo</sub>, H-7'<sub>exo</sub>), 2.45, 2.35 (m, 2 H, H-3', H-5), 2.22-2.08 (m, 2 H), 1.91 (st,  $J = 3$  Hz, 1 H, H-4'), 1.83-1.78 (m, 1 H, H-4), 1.66-1.40 (m, 5 H, H-8, H-8, H-8', H-8'), 1.38 (dddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1 H, H-3)

### <sup>13</sup>C NMR (150 MHz) $\delta$ :

$\delta_C$  198.04 (CH, C-9), 140.54, 140.34 (CH, C-10, C-10'), 132.55 (CH, C-9'), 114.98, 114.84 (CH<sub>2</sub>, C-11, C-11'), 90.85 (C<sub>q</sub>, C-2'), 55.78 (C<sub>q</sub>, C-2), 54.74, 49.60 (CH<sub>2</sub>, C-6, C-6'), 46.62, 42.75 (CH<sub>2</sub>, C-7, C-7'), 39.68, 39.59 (CH, C-5, C-5'), 28.70, 28.43 (CH, C-4, C-4'), 27.16, 25.27, 25.16 (CH<sub>2</sub>, C-3', C-8, C-8'), 24.36 (CH<sub>2</sub>, C-3)

Diphenyl-phosphonigsäure-(1S,2S,4S,5R)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethylester 148:



420 mg (2.52 mmol) QCI **34** werden in DCM (5 ml/mmol Edukt) gelöst und mit 2 eq (5.04, 653  $\mu$ l) NEt<sub>3</sub> versetzt. Bei 0 °C wird 1.2 eq (3.024 mmol, 667 mg) Ph<sub>2</sub>PCl, gelöst in DCM (2ml/mmol), langsam zugetropft. Die Mischung wird für 30 min bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH, 10:1) und wird auf diese Art als leicht farblores, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 71 % (1.79 mmol, 661 mg)

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>P

Molmasse: 367.17

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3080 (w), 3060 (w), 2992 (m), 2948 (s), 2888 (s), 2868 (m), 1664 (w), 1636 (w), 1592 (w), 1440 (m), 1320 (w), 1228 (m), 1132 (s), 1112 (m), 1020 (s), 996 (s), 916 (m), 844 (m), 808 (w), 560 (m), 532 (m) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  7.88-7.77 m, 4 H, H-13), 7.54-7.40 (m, 6 H, H-14, H-15), 5.86 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>trans</sub> = 17 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>cis</sub> = 10.7 Hz, <sup>2</sup>*J* = 7.5 Hz, 1 H, H-10), 5.03 (ddd, *J* = 17 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 5.02 03 (ddd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 4.02-3.97 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.17-3.09 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 3.15 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 2.95-2.85 (m, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.68 (ddd, *J* = 13.6 H, *J* = 5 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-6<sub>exo</sub>), 2.67-2.60 (m, 1 H, H-2), 2.32-2.23 (m, 1 H, H-5), 1.91-1.83 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.74 (st, *J* = 3.1 Hz, 1 H, H-4), 1.50-1.43 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.00 (dddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7 Hz, *J* = 2.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  141.64 (CH, C-10), 136.45, 136.37 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-12, C-12'), 132.21, 132.18, 132.16, 132.14, 131.86, 131.63, 128.60, 128.55, 128.47, 128.42 (CH, C-Ar), 114.43 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 65.9 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 55.87 (CH, C-2), 55.80 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 41.33 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 39.60 (CH, C-5), 27.61 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.35 (CH, C-4), 24.95 ( $\text{CH}_2$ , C-3)

**MS  $m/z$ :**

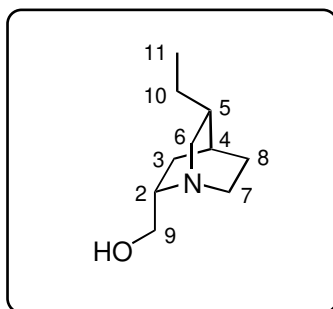
367 (11.41), 272 (2.21), 259 (4.34), 231 (1.40), 219 (19.88), 202 (22.99), 192 (2.46), 167 (1.60), 149 (56.15), 136 (100), 120 (9.41), 108 (21.03), 95 (8.47), 77 (12.30)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{P}$ : 367.1701, gefunden: 367.1701

**Vorschrift für die Darstellung der 10,11-Dihydroverbindungen 111, 112:**

QCI bzw. QCD (2.5 g, 15 mmol) und  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  (250 mg, 10 Gew.%) werden in einem 1:1 Gemisch von Ethanol/Toluol (40 ml) gelöst. Diese Mischung wird unter einer  $\text{H}_2$ -Atmosphäre für 3 d gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit DCM verdünnt. Durch Säulenfiltration werden die anorganischen Substanzen abgetrennt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (beginnend mit MTBE, dann MTBE/MeOH, 10:1, zum Schluß mit MTBE/MeOH, 5:1).

**(1S,2S,4S,5R)-2-Hydroxymethyl-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 111:**

2.5 g (15 mmol) QCI wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als gelbliches, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 98 % (14.7 mmol, 2.48 g)

Summenformel:  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$

**Drehwert:**

$[\alpha]_{\text{D}} = 11^\circ$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3332 (b), 2964 (s), 2880 (w), 1600 (m), 1461 (m), 1384 (m), 1340 (m), 1236 (m), 1120 (w), 1072 (m), 612 (m), 544 (m), 512 (m) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  4.24 (s, 1 H, OH), 3.48 (dd, 1 H, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.3 Hz, H-9), 3.39 (dd, 1 H, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, H-9), 3.15 (dd, 1 H, *J* = 13.4 Hz, *J* = 9.6 Hz, H-2), 3.02-2.36 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6, H-6), 1.81-1.67 (m, 2 H, H-5, H-4), 1.53-1.43 (m, 3 H, H-3<sub>endo</sub>, H-8, H-8), 1.38 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H-10, H-10), 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H-11), 0.79-0.72 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

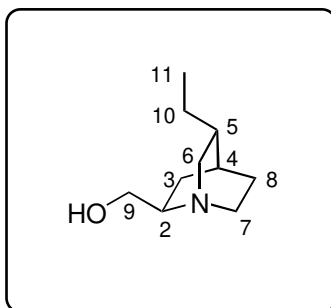
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  62.97 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.45 (CH, C-2), 57.10 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.26 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.58 (CH, C-5), 28.44 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.58 (CH<sub>2</sub>, C-10), 24.90 (CH, C-4), 24.31 (CH<sub>2</sub>, C-3), 12.13 (CH<sub>3</sub>, C-11)

**MS *m/z*:**

169 (M<sup>+</sup>, 52.7:6), 152 (34.70), 138 (100), 126 (22.11), 121 (5.55), 110 (32.27), 105 (5.61), 97 (19.49), 91 (8.76), 82 (47.94), 79 (10.00) 77 (7.83), 72 (46.13), 67 (17.74)

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **112**:



2.5 g (15 mmol) QCD wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als gelbliches, hochviskoses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 98 % (14.7 mmol, 2.48 g)

*Summenformel:* C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO

**Drehwert:**

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 147° (c 1.005, CHCl<sub>3</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3356 (b), 2932 (s), 2868 (s), 1664 (m), 1460 (m), 1376 (m), 1320 (m), 1200 (w), 1148 (w), 1076 (m), 1040 (s), 932 (m), 908 (m), 860 (m) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz) :**

$\delta_{\text{H}}$  4.43 (s, 1H, OH), 3.50 (dd, 1 H,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 10$ Hz, H-9), 3.38 (dd, 1 H,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, H-9), 2.94-2.80 (m, 4 H, H-7, H-7, H-6<sub>endo</sub>, H-2), 2.43 (ddd, 1 H,  $^2J = 14.8$  Hz,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 3$  Hz, H-6<sub>exo</sub>), 1.69-1.60 (m, 2 H, H-5, H-4), 1.59-1.50 (m, 1 H, H-8), 1.48-1.39 (m, 2 H, H-3<sub>endo</sub>, H-8), 1.31 (q, 2 H,  $J = 7.4$  Hz, H-10, H-10), 1.15-1.06 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>), 0.86 (t, 3 H,  $J = 7.4$  Hz, H-11)

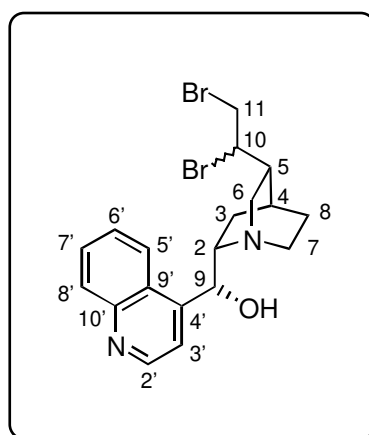
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  62.13 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.74 (CH, C-2), 48.93 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.30 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.50 (CH, C-5), 27.61 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.74 (CH, C-4), 25.49 (CH<sub>2</sub>, C-10), 23.61 (CH<sub>2</sub>, C-3), 11.92 (CH<sub>3</sub>, C-11)

**<sup>15</sup>N-NMR:**  $\delta_{\text{N}}$  361.3 ppm

**MS  $m/z$  :**

169 (M<sup>+</sup>, 53.57), 152 (29.55), 138 (100), 128 (15.56), 122 (3.05), 110 (32.75), 101 (3.22), 96 (8.28), 86 (7.06), 82 (39.01), 77 (3.35), 72 (36.73)

**10,11-Dibromo-cinchonan-9-ol **113**, Diastereomerengemisch (1.5:1):**

1 g (3.4 mmol) Cinchonidin werden in 20 ml CHCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub> (1:1) gelöst. Bei 0 °C werden 236  $\mu$ l (5.1 mmol, 1.5 eq) Br<sub>2</sub>, gelöst in 20 ml CHCl<sub>3</sub>, langsam dazugetropft. Die Mischung wird bei RT für 1 d gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. versetzt und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die



vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen.

Das Rohprodukt wird so in der nächsten Stufe zum Vinylbromid **114** umgesetzt.

*Summenformel:*  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NOCl}$

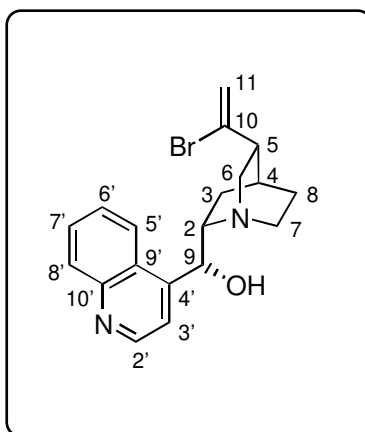
**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3416 (sb), 3068 (s), 3004 (m), 2948 (m), 2872 (m), 1616 (m), 1592 (m), 1508 (m), 1456 (m), 1424 (m), 1316 (m), 1236 (m), 1164 (m), 1096 (m), 1052 (m), 996 (m), 948 (m), 880 (m), 852 (m), 820 (m), 756 (m), 676 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**MS  $m/z$ :**

375 ( $\text{M}^+ - 79$ , 42.83), 373 ( $\text{M}^+ - 79$ , 36.68), 294 (12.41), 279 (3.78), 263 (2.70), 217 (21.74), 215 (14.33), 191 (3.21), 172 (6.59), 149 (16.44), 136 (100), 115 (5.51), 95 (8.39), 82 (23.77), 81 (18.43), 80 (26.56), 79 (11.89), 69 (4.44)

**10-Bromo-cinchonan-9-ol **114**:**



Das Rohprodukt **113** aus o. a. Reaktion wird in DCM gelöst und mit 2 eq (6.8 mmol, 0.88 ml)  $\text{NEt}_3$  versetzt. Die Lösung wird für 1 d Tag gerührt. Gegen Ende der Reaktion hat sich die Lösung dunkel gefärbt.

Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Säulenchromatographische Reinigung (MTBE/MeOH, 10:1) liefert einen leicht gelblichen Schaum. Das Produkt wird so in die nächste Stufe zum Acetylen **115** eingesetzt.

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz) in DMSO:**

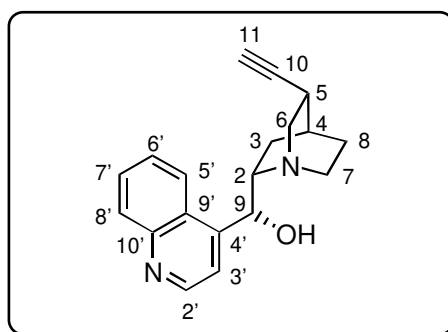
$\delta_{\text{H}}$  8.82 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1 H, H-2'), 8.29 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-5'), 8.04 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-8'), 7.57 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1 H, H-3'), 7.78-7.57 (m, 2 H, H-6', H-7'), 5.79 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, H-11), 5.32 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, H-11), 4.58-4.45 (m, 1 H, H-9),

3.50 (s, 1 H, OH), 3.29-3.06 (m, 2 H, H-8, H-6), 2.81 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $JK = 9.9$  Hz, 1 H, H-2), 2.17-2.07 (m, 1 H, H-3), 1.98-1.56 (m, 4 H, H-7, H-4, H-5, H-5), 1.52-1.29 (m, 1 H, H-7)

**MS  $m/z$ :**

375 ( $M^+ + H$ , 42.83), 373 ( $M^+ + H$ , 36.68), 294 (16.84), 279 (4.02), 264 (2.56), 263 (2.70), 217 (18.73), 215 (17.44), 191 (3.33), 172 (7.80), 149 (18.59), 136 (100), 115 (4.64), 95 (8.37), 82 (31.75), 81 (19.52), 80 (32.55), 79 (12.61), 69 (7.37)

10,11-Didehydro-cinchonan-9-ol **115**:



420 mg (7.48 mmol, 2.2 eq) KOH werden unter Argonatmosphäre vorgelegt und mit THF aufgeschlämmt. Das Vinylbromid **114** wird nun dazugegeben. Nach anschließender Zugabe von Aliquat 336 (0.22 mmol, 10 mol%) hat man eine klare Lösung vorliegen. Diese wird für 5 h unter Rückfluß erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Lösung abgekühlt und mit DCM verdünnt. Nach Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (MTBE/MeOH, 10:1) liegt das Produkt **115** als farbloser, amorpher Feststoff vor.

*Ausbeute:* **77 %** (0.786 mmol, 229 mg) über drei Stufen

*Summenformel:*  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

*Molmasse:* 292.16

*Schmelzpunkt:* 158 °C (Zersetzung)

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = -94^\circ$  (c 1.025,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3296 (mb), 3084 (s), 3064 (m), 2924 (s), 2856 (s), 1616 (m), 1588 (m), 1572 (m), 1508 (m), 1456 (m), 1376 (m), 1320 (m), 1236 (m), 1132 (m), 1096 (m), 1020 (m), 996 (m), 948 (m), 920 (m), 884 (m), 852 (m), 804 (m), 760 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  8.82 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1 H, H-2'), 8.21 (dd,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-5'), 8.05 (dd,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-8'), 7.73 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1 H, H-3'), 7.81-7.59 (m, 2 H, H-6', H-7'), 5.65 (dd,  $J = 3.9$  Hz, 1 H, H-9), 3.69-3.51 (m, 1 H, H-8), 3.34-3.20 (m, 1 H, H-2), 3.17 (dd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 13.4$  Hz, H-2), 2.86-2.49 (m, 3 H, H-6, H-6, H-3), 2.24 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, H-11), 1.99-1.67 (m, 4 H, H-7, H-4, H-5, H-5), 1.55-1.35 (H-7)

 **$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz, APT):**

$\delta_{\text{C}}$  150.83 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-4'), 149.53 (CH, C-2'), 147.44 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-10'), 129.32 (CH, C-8'), 128.70 (CH, C-7'), 126.76 (CH, C-6'), 125.80 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9'), 123.15 (CH, C-3'), 118.57 (CH, C-5'), 86.93 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-10), 70.90 (CH, C-9), 68.78 (CH, C-11), 59.86 (CH, C-8), 57.47 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 42.14 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 27.10 (CH, C-4, C-3), 25.28 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 21.42 ( $\text{CH}_2$ , C-5)

**MS  $m/z$ :**

292 ( $\text{M}^+$ , 7.71), 254 (2.01), 233 (2.05), 216 (4.66), 195 (2.01), 184 (2.59), 168 (3.64), 159 (22.35), 143 (9.34), 134 (100), 115 (5.87), 106 (10.73), 91 (20.77), 77 (24.43), 67 (5.81)

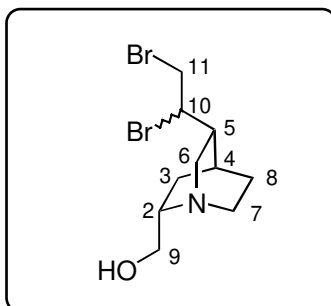
**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ : 292.1576, gefunden: 292.1578

**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Dibromide 116 und 117:**

QCI bzw. QCD wird in  $\text{CCl}_4$  (4 ml/mmol Edukt) gelöst. Bei RT werden 1.8 eq  $\text{Br}_2$  tropfenweise dazugegeben. Bei der Zugabe fällt ein gelber Feststoff aus. Nach Zugabe wird die Reaktionsmischung für 1 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Dieses Rohprodukt kann in die nächste Reaktion, einfache Dehydrobromierung zu den entsprechenden Vinylbromiden, eingesetzt werden.

*[(1S,2S,4S,5R)-5-(1,2-Dibromo-ethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-methanol 116, Diastereomerengemisch:*



2 g (12 mmol) QCI wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde als gelber, wachsartiger Feststoff erhalten.

Summenformel:  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOBr}_2$

Molmasse: 324.97

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3334 (mb), 2958 (s), 2794 (w), 1774 (s), 1718 (m), 1598 (w), 1462 (m), 1424 (m), 1376 (m), 1226 (m), 1172 (s), 1084 (m), 1034 (s), 992 (m), 928 (m), 864 (w)  $\text{cm}^{-1}$

**MS  $m/z$ :**

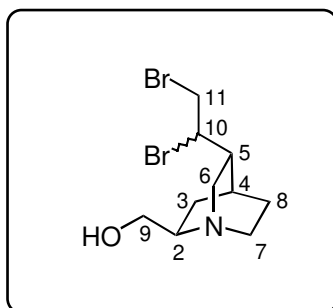
326 ( $\text{M}^+$ , 4.69), 324 (609), 322 (4.71), 248 (4.78), 146 (4.53), 244 (6.32), 242 (4.37), 194 (4.35), 166 (5.47), 162 (10.85), 160 (19.15), 158 (13.55), 136 (4.71), 123 (7.32), 121 (24.65), 119 (70.59), 117 (100), 99 (7.16), 84 (7.37), 82 (27.05), 81 (3.84), 80 (14.51), 79 (11.01), 77 (4.35), 69 (4.97)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOBr}_2$ : 324.9677, gefunden: 324.9682.

[(1S,2R,4S,5R)-5-(1,2-Dibromo-ethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-methanol **117**,

Diastereomergemisch:



2 g (12 mmol) QCD wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als gelber, wachsartiger Feststoff erhalten.

Summenformel:  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOBr}_2$

Molmasse: 324.97

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3336 (mb), 2960 (s), 2792 (w), 1772 (s), 1720 (m), 1600 (w), 1460 (m), 1424 (m), 1376 (m), 1344 (w), 1228 (m), 1172 (s), 1084 (m), 1036 (s), 992 (m), 928 (m), 868 (w)  $\text{cm}^{-1}$

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  60.35, 60.11 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 59.92, 59.76 ( $\text{CH}$ , C-2), 59.69, 59.48 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 53.38, 52.01 ( $\text{CH}$ , C-10), 48.68, 48.61 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 40.06, 39.43 ( $\text{CH}$ , C-5), 37.83, 37.14 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 25.16, 24.85 ( $\text{CH}$ , C-4), 24.31, 24.12 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 21.85, 21.46 ( $\text{CH}_2$ , C-3)

**MS  $m/z$ :**

326 (4.69), 324 (6.09), 248 (4.78), 246 (4.53), 244 (6.32), 242 (4.37), 194 (4.35), 162 (10.85), 160 (19.15), 158 (13.55), 136 (4.71), 121 (24.65), 119 (70.59), 117 (100), 99 (7.16), 82 (27.05), 81 (9.84), 79 (11.01), 69 (4.97)

**HRMS:**

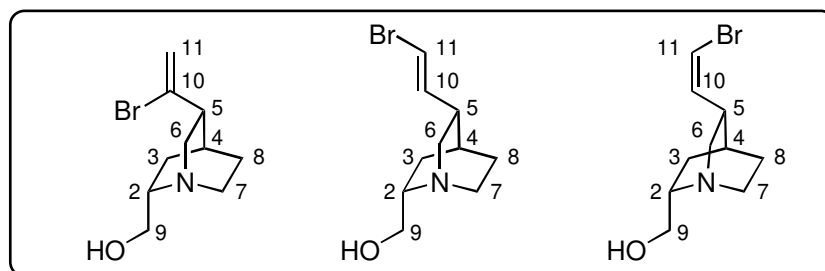
berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOBr}_2$ : 324.9677, gefunden: 324.9684.

**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Vinylbromide 118 und 119:**

Das aus der Bromierungsreaktion erhaltene Rohprodukt wird in  $\text{CHCl}_3$  (4 ml/mmol QCI bzw. QCD) suspendiert und bei RT mit 2 eq Triethylamin versetzt. Bei Zugabe von  $\text{Et}_3\text{N}$  löst sich der gesamte Feststoff auf und man hat eine gelbe Lösung vorliegen. Diese Mischung wird bei RT für 4 h gerührt. Dabei färbt sich die Reaktionslösung langsam dunkelbraun, was das Ende der Reaktion anzeigt.

Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit DCM oder  $\text{CHCl}_3$  20 mal extrahiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH, 5:1).

*[(1S,2S,4S,5R)-5-(1-Bromo-vinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-methanol; [(1S,2S,4S,5R)-5-(2-Bromo-vinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-methanol 118:*



Das Rohprodukt **116** aus o. a. Reaktion wurde gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produktgemisch wurde als gelblicher, wachsartiger Feststoff erhalten.

Summenformel:  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NBr}$

Molmasse: 245.04

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3330 (mb), 3082 (w), 3058 (w), 2958 (s), 2856 (w), 1622 (w), 1462 (m), 1382 (w), 1332 (w), 1300 (m), 1264 (m), 1232 (m), 1080 (w), 988 (w), 926 (w), 908 (w) cm<sup>-1</sup>

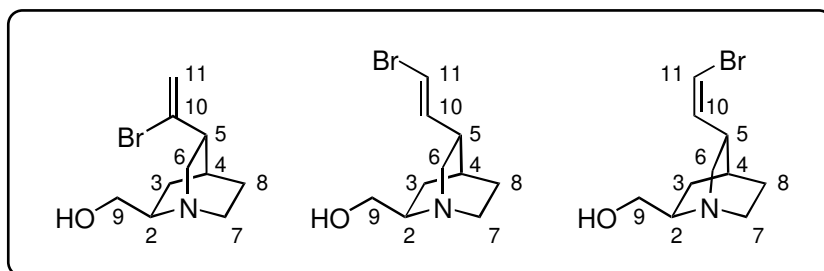
**MS *m/z*:**

248 (M<sup>+</sup>, 99.67), 246 (100), 166 (18.18), 150 (1.54), 136 (18.18), 126 (2.72), 108 (3.17), 93 (7.11), 79 (9.64)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NBr: 245.0391, gefunden: 245.0399.

[(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-(1-Bromo-vinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-methanol; [(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-Bromo-vinyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-methanol **119**:



Das Rohprodukt **117** aus o. a. Reaktion wurde gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produktgemisch wurde als gelblicher, wachsartiger Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NBr

Molmasse: 245.04

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3328 (mb), 3084 (w), 3064 (w), 2960 (s), 2852 (w), 1620 (w), 1600 (w), 1460 (m), 1384 (w), 1332 (w), 1300 (m), 1264 (m), 1236 (m), 1080 (w), 988 (w), 928 (w), 904 (w) cm<sup>-1</sup>

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz):**

$\delta_C$  119.44, 62.04, 57.08, 56.96, 56.94, 58.88, 50.64, 48.53, 48.44, 47.99, 45.76, 41.66, 37.78, 37.52, 27.13, 27.01, 26.00, 25.16, 23.50, 23.27

**MS *m/z*:**

248 (99.67), 246 (100), 218 (2.32), 216 (3.00), 166 (18.12), 150 (1.54), 136 (18.18), 126 (2.72), 108 (3.17), 93 (7.11), 82 (8.22), 81 (6.21), 79 (9.64)

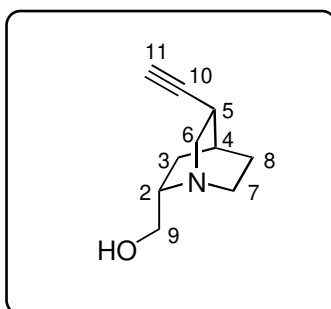
**HRMS:**

berechnet für  $C_{10}H_{16}NBr$ : 245.0391, gefunden: 245.0401.

**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Acetylene 120 und 121:**

Die Vinylbromide werden in THF (15ml/mmol Edukt) unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 2.5 eq KOH (fest) und 20 mol% Aliquat 336. Die Reaktionslösung wird für 20 h unter Rückfluß erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. versetzt und mit DCM oder  $CHCl_3$  (30x) extrahiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH, 5:1).

**(1S,2S,4S,5R)-2-Hydroxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 120:**

Das Rohprodukt **118** aus o. a. Reaktion wurde gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloser, kristalliner Feststoff (lange Nadeln) erhalten.

*Ausbeute:* 78 % (9.34 mmol, 1.542 g) über drei Stufen

*Summenformel:*  $C_{10}H_{15}NO$

*Molmasse:* 165.12

*Schmelzpunkt:* 67 °C

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 35^\circ$  (c 1.005,  $CHCl_3$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3304 (s), 3000 (m), 2940 (s), 2868 (m), 1620 (w), 1452 (m), 1412 (m), 1376 (w), 1336 (m), 1324 (m), 1300 (w), 1264 (m), 1228 (m), 1164 (w), 1132 (w), 1100 (w), 1020 (m), 996 (m), 960 (m), 936 (w), 864 (w)  $cm^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (400MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  3.75(dd, 1 H,  $J = 10$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, H-9), 3.45 (dd, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $J = 5$  Hz, H-9), 3.26 (dd, 1 H,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 9.8$  Hz, H-6), 3.15-3.05 (m, 1 H, H-2), 2.62-2.52 (ddd,  $J = 10.7$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 2$  Hz, H-3), 2.58-2.52 (m, 1 H, H-5), 2.14-2.05 (m, 1 H, H-3), 2.11 (d, 1 H,  $J = 2.5$  Hz, H-11), 1.96-1.90 (m, 1 H, H-4), 1.55-1.35 (m, 2 H, H-8, H-8), 0.87-0.80 (m, 1 H, H-3)

 **$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

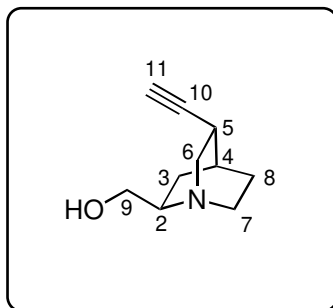
$\delta_{\text{C}}$  87.75 ( $\text{C}_q$ , C-10), 68.74 (CH, C-11), 62.77 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.0 (CH, C-2), 56.73 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 39.65 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 27.76 (CH, C-5), 26.50 (CH, C-4), 26.29 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 24.81 ( $\text{CH}_2$ , C-3)

**MS  $m/z$ :**

165 ( $\text{M}^+$ , 19.46), 148 (6.53), 136 (6.63), 135 (12.09), 134 (100), 126 (15.83), 124 (10.18), 120 (4.09), 106 (19.17), 96 (6.64), 91 (7.98), 82 (17.09), 77 (21.37), 72 (22.39), 67 (5.86)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$ : 165.1154, gefunden: 165.1152.

**(1S,2R,4S,5R)-2-Hydroxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **121**:**

Das Rohprodukt **118** aus o. a. Reaktion wurde gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

*Ausbeute:* 78 % (9.27 mmol, 1.531 mg) über drei Stufen

*Summenformel:*  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$

*Molmasse:* 165.12

*Schmelzpunkt:* 44 °C

**Drehwert:**

$[\alpha]_{\text{D}} = 92^\circ$  ( $c$  1.005,  $\text{CHCl}_3$ )



**IR (Kap.-Film):**

$\nu$  3288 (s), 2940 (s), 2872 (s), 2108 (w), 1648 (w), 1452 (m), 1412 (m), 1388 (m), 1324 (m), 1256 (w), 1200 (w), 1136 (w), 1096 (m), 1072 (m), 1036 (s), 908 (m), 628 (s)  $\text{cm}^{-1}$

 **$^1\text{H}$  NMR (400MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  4.49 (s, 1H, OH), 3.64 (dd, 1 H,  $J = 11.7$  Hz,  $J = 10.3$  Hz, H-9), 3.49 (dd, 1 H,  $J = 11.7$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, H-9), 3.11-2.84 (m, 5 H, H-7, H-7, H-6, H-6, H-2), 2.60-2.52 (m, 1 H, H-5), 2.12 (d, 1 H,  $J = 2.4$  Hz, H-11), 1.95 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 1.72-1.64 (m, 1 H, H-4), 1.63-1.53 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.51-1.43 (m, 1 H, H-3<sub>exo</sub>)

 **$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  88.68 (C<sub>q</sub>, C-10), 69.76 (CH, C-11), 62.03 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.83 (CH, C-2), 48.45 (CH<sub>2</sub>, C-6), 47.76 (CH<sub>2</sub>, C-7), 28.08 (CH, C-5), 27.32 (CH, C-4), 25.32 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.02 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**MS  $m/z$ :**

165 ( $\text{M}^+$ , 19.46), 148 (6.46), 135 (12.41), 134 (100), 132 (2.83), 126 (12.57), 124 (9.75), 120 (3.73), 108 (6.86), 106 (18.2), 94 (6.44), 91 (8.58), 84 (11.61), 82 (18.71), 80 (9.86), 79 (16.27), 77 (21.72), 72 (24.53)

**HRMS:**

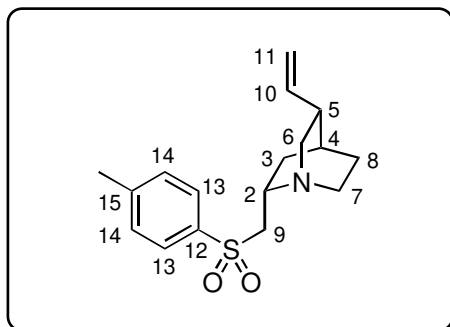
berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$ : 165.1154, gefunden: 165.1155.

**Vorschrift für die Darstellung der Sulfone 100 und 101:**

In einem ausgeheizten, mit Rührfisch, Rückflußkühler mit Hahn und Septum versehenen Zweihalskolben werden Natrium-*p*-Methylphenylsulfonat (3 eq) und Cäsiumfluorid (3 eq) vorgelegt. Der so befüllte Reaktionskolben wird unter Vakuum 10 min intensiv mit der Heißluftpistole ausgeheizt. Man injiziert zwei Drittel des Toluols (insgesamt 2 ml/mmol) und spritzt anschließend das QCD-Mesylat. Das Rohprodukt **118** aus o. a. Reaktion hinzu. Im Stickstoffgegenstrom wird der Kronenether 15-Krone-5 (katal., ca. 30  $\mu\text{l}$ ) hinzugegeben. Abschließend wird das restliche Toluol injiziert und das Septum gegen einen Glasstopfen getauscht. Der so präparierte Reaktionskolben wird unter Rühren in einem Ölbad erhitzt und zwei Tage unter Rückfluß erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die noch nicht ganz erkaltete Reaktionslösung mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. versetzt und für weitere 10 min gerührt. Man trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase mit DCM (5x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (3x) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lsg. (3x) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das LM wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (MTBE) gereinigt.

(1S,2S,4S,5R)-2-(Toluol-4-4sulonymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **100**:



250 mg (1.02 mmol) QCI-Mesylat **53** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 46 % (0.47 mmol, 143 mg)

Summenformel:  $C_{17}H_{23}NO_2S$

Molmasse: 305.15

#### Drehwert:

$[\alpha]_D = 17.4^\circ$  ( $c$  1.065,  $CH_2Cl_2$ )

#### IR ( $CHCl_3$ ):

$\nu$  3029 (w), 2948 (s), 2868 (w), 1637 (w), 1598 (m), 1453 (m), 1402(w), 1315 (s), 1302 (m), 1231 (w), 1150 (s), 1088 (m), 918 (m), 577 (m), 541 (m)  $cm^{-1}$

#### $^1H$ NMR (400 MHz):

$\delta_H$  7.82-7.78 (m, 2 H, H-14), 7.37-7.31 (m, 2 H, H-13), 5.85 (ddd,  $^3J_{trans} = 16.6$  Hz,  $^3J_{cis} = 11$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.03 (ddd,  $J = 11$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11), 5.01 (ddd,  $J = 16.6$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11), 3.37-3.30 (m, 1 H, H-9), 3.27-3.17 (m, 2 H, H-2, H-9), 3.08 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 10.2$  Hz, 1 H, H-6<sub>endo</sub>), 2.77-2.56 (m, 3 H, H-6<sub>exo</sub>, H-7, H-7), 2.45 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 2.27-2.19 (m, 1 H, H-3<sub>endo</sub>), 2.09-2.00(m, 1 H, H-5), 1.74-1.69 (m, 1 H, H-4), 1.53-1.45 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.16 (dddd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, H-3)

#### $^{13}C$ NMR (100 MHz):

$\delta_C$  144.55 ( $C_q$ , C-12), 140.42 (CH, C-10), 137.08 ( $C_q$ , C-15), 129.73 (CH, C-14), 128.12 (CH, C-13), 114.58 ( $CH_2$ , C-11), 62.11 ( $CH_2$ , C-9), 55.60 ( $CH_2$ , C-6), 51.23 (CH, C-2), 41.20 ( $CH_2$ , C-7), 39.21 (CH, C-5), 28.77 ( $CH_2$ , C-8), 27.60 ( $CH_2$ , C-3), 27.31 (CH, C-4), 21.64 ( $CH_3$ )

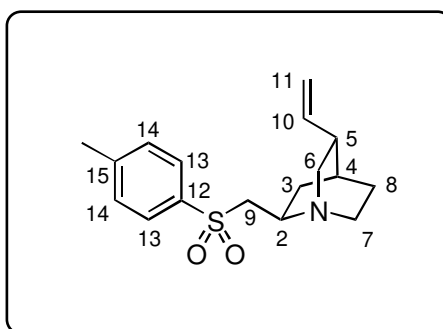
**MS  $m/z$ :**

305 ( $M^+$ , 8.28), 264 (14.03), 241 (19.72), 226 (1.05), 210 (2.79), 182 (2.86), 150 (81.60), 136 (100), 124 (2.99), 123 (2.74), 109 (3.91), 108 (6.48), 91 (24.65), 81 (11.74), 70 (10.93)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{17}H_{23}NO_2S$ : 305.1450, gefunden: 305.1448.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(Toluol-4-4sulonylmethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **101**:



320 mg (1.31 mmol) QCD-Mesylat **55** wurden gemäß der obigen Vorschrift zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 41 % (0.537 mmol, 164 mg)

Summenformel:  $C_{17}H_{23}NO_2S$

Molmasse: 305.15

**Drehwert:**

$[\alpha]_D = 63.5^\circ$  ( $c$  1.15,  $CH_2Cl_2$ )

**IR ( $CHCl_3$ ):**

$\nu$  3080 (w), 2928 (s), 2868 (m), 1720 (w), 1636 (w), 1596 (m), 1456 (m), 1400(w), 1380 (w), 1316 (m), 1264 (m), 1228 (m), 1148 (s), 1084 (m), 1044 (m), 1016 (w), 992 (w), 916 (m), 880 (w), 816 (m), 584 (m), 536 (m)  $cm^{-1}$

 **$^1H$  NMR (400 MHz):**

$\delta_H$  7.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, H-14), 7.34 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H, H-15), 5.81 (ddd,  $^3J_{trans} = 17$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.4$  Hz,  $^2J = 6.8$  Hz, 1 H, H-10), 5.03 (ddd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, H-11), 4.99 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, H-11), 3.35 (dd,  $J = 12$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1 H, H-9), 3.27-3.16 (m, 2 H, H-2, H-9), 2.96-2.89 (m, 1 H, H-7), 2.88-2.72 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.45 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 2.43 (ddd,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 2.26-2.17 (m, 1 H, H-3), 1.75-1.69 (m, 2 H, H-5, H-4), 1.60-1.41 (m, 2 H, H-8, H-8), 0.91-0.81 (m, 1 H, H-3)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

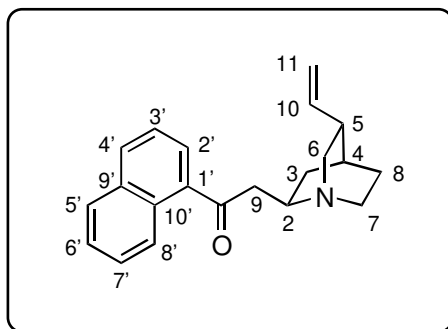
$\delta_{\text{C}}$  144.49 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-12), 140.11 (CH, C-10), 137.23 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-15), 129.73 (CH, C-14), 128.10 (CH, C-13), 114.78 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 61.47 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 50.97 (CH, C-2), 48.82 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 47.75 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 39.47 (CH, C-5), 28.30 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.34 (CH, C-4), 26.20 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 21.64 ( $\text{CH}_3$ )

**MS  $m/z$ :**

305 (7.19), 280 (3.31), 264 (21.22), 241 (31.33), 226 (1.78), 210 (4.61), 198 (2.90), 150 (100), 136 (29.99), 123 (4.05), 109 (8.12), 91 (26.79), 81 (12.10), 70 (17.23)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ : 305.1450, gefunden: 305.1451.

**1-Naphthalin-1-yl-2-((1S,2R,4S,5R)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-ethanon **152**:**

52 mg (2.2 mmol, 1.2 eq) Magnesiumspäne werden in einem Zweihals-Kolben vorgelegt. Dazu werden 10 ml abs  $\text{Et}_2\text{O}$  gegeben. Bei RT werden 37 mg (0.18 mmol, 0.1 eq) 1-Brom-naphthalin (neat) dazugegeben. Nach Zugabe von einer katalytischen Menge Iod wird die Mischung kurz mit dem Fön erwärmt. Anschließend werden 370 mg (1.8 mmol, 1 eq) 1-Brom-naphthalin, gelöst in 10 ml abs  $\text{Et}_2\text{O}$ , unter Kühlung langsam zugetropft. Nach Zugabe wird die Mischung für 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Mischung auf RT heruntergekühlt. Bei dieser Temperatur folgt die Zugabe von QCD-Nitril **73** (1.8 mmol, 300 mg, gelöst in 10 ml Toluol). Nach Zugabe wird der Diethylether herausdestilliert und die Reaktionslösung für 5 h unter Rückfluß erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei RT mit halb-konz. HCl versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase wird mit 2 N HCl versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt. Die vereinten wäßrigen Phasen werden für 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend bei RT vorsichtig mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. versetzt. Diese Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet

und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTBE).

*Ausbeute:* 36 % (0.647 mmol, 197 mg)

*Summenformel:*  $C_{21}H_{23}NO$

*Molmasse:* 305.18

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3691 (w), 2937 (s), 2868 (w), 1681 (s), 1595 (m), 1508 (m), 1455 (m), 1375 (w), 1322 (m), 1286 (m), 1231 (s), 1176 (m), 1096 (m), 993 (m), 952 (w), 917 (m), 823 (w)  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  8.56 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, H-), 7.99 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H, H-), 7.90-7.85 (m, 2 H, H-, H-), 7.61-7.47 (m, 3 H, H-, H-, H-) 5.91 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17.8$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.2$  Hz,  $^2J = 7.6$  Hz, 1 H, H-10), 5.07 (ddd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11), 5.05 (ddd,  $J = 17.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11), 3.53-3.45 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.20 (ddd,  $J = 15.4$  Hz,  $J = 9$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1 H, H-6), 3.07-2.97 (m, 1 H, H-7), 2.94-2.86 (m, 1 H, C-2), 2.83-2.73 (m, 2 H, H-7, H-6), 2.37-2.26 (m, 1 H, H-5), 2.23-2.14 (m, 1 H, H-3), 1.80-1.75 (m, 1 H, H-4), 1.64-1.55 (m, 2 H, H-8, H-8), 1.47-1.39 (m, 1 H, H-3)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

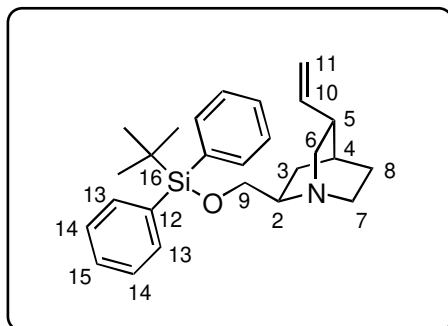
$\delta_{\text{C}}$  202.80 (C=O), 141.39 (CH, C-10), 136.25 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-1'), 133.95, 133.94 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-9', C-10'), 132.48, 130.09, 127.81, 127.33, 126.43, 125.82, 124.40 (CH, C-Arom.), 114.82 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 55.70 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 52.79 (CH, C-2), 48.28 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 47.34 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 39.25 (CH, C-5), 28.34 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 27.72 (CH, C-4), 26.05 ( $\text{CH}_2$ , C-3)

**MS  $m/z$ :**

305 (5.23), 264 (1.73), 223 (1.66), 177 (1.23), 147 (100), 127 (5.11), 105 (2.00), 86 (5.48), 73 (16.80)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{21}H_{23}NO$ : 305.1779, gefunden: 305.1777.

(1S,2R,4S,5R)-QCD-TBDPS

300 mg (1.8 mmol) QCD **35** und Imidazol (2.7 mmol, 184 mg, 1.5 eq) wurden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Bei 0 °C erfolgte die Zugabe von TBDPSCl (2.34 mmol, 642 mg, 1.3 eq). Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 2 h unter Rückfluß erhitzt.

Zur Aufarbeitung wurde die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und die vereinigten organischen Phasen extrahiert und anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt an Alox B (N3) säulenchromatographisch gereinigt (MTBE). Auf diese Weise wurde das Produkt als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 92 % (16.6 mmol, 671 mg)

*Summenformel:* C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>NOSi

*Molmasse:* 405.25

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3072 (w), 2933 (s), 2860 (m), 1636 (w), 1472 (m), 1427 (s), 1391 (w), 1263 (m), 1113 (s), 998 (w), 915 (m), 610 (m) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, ohne TMS):**

$\delta_{\text{H}}$  7.78-7.71 (m, 4 H, H-13, H-13'), 7.51-7.41 (m, 6 H, H-14, H-14', H-15, H-15', H-16, H-16'), 5.81(ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.5$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.02 (ddd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11), 4.98 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11), 3.83 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1 h, H-9), 3.71 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, H-9), 2.99-2.76 (m, 4 H, H-2, H-7, H-7, H-6), 2.65 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, H-6), 2.28-2.19 (m, 1 H, H-5), 1.81-1.75 (m, 1 H, H-4), 1.70-1.56 (m, 3 H, H-3, H-8, H-8), 1.15-1.12 (m, 1 H, H-3), 1.14 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, ohne TMS):**

$\delta_{\text{C}}$  140.93 (CH, C-10), 135.14, 127.74 (C<sub>q</sub>, C-12), 135.15, 129.77, 129.52, 127.73, 172.72 (CH, C-Ar), 114.43 (CH<sub>2</sub>, C-11), 66.41 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.26 (CH, C-2), 49.52 (CH<sub>2</sub>, C-6),

48.91 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.33 (CH, C-5), 27.95 (CH, C-4), 27.08 (CH<sub>3</sub>, tBu), 27.01 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.87 (C<sub>q</sub>, C-16), 25.23 (CH<sub>2</sub>, C-3)

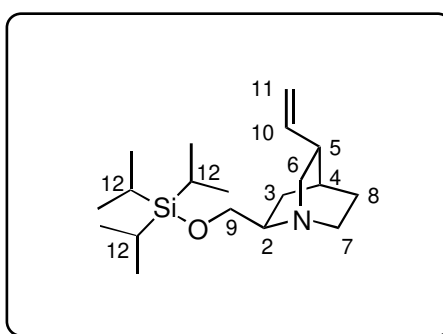
**MS *m/z*:**

405 (1.94), 348 (27.96), 256 (2.37), 199 (100), 181 (4.47), 155 (1.09), 136 (3.44), 105 (1.38), 77 (6.68)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>NOSi: 405.2488, gefunden: 405.2488.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(Triisopropylsilyloxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan



300 mg (1.8 mmol) QCI **35**, 284 µl (3.6 mmol, 2 eq) Et<sub>3</sub>N, DMAP (katal.) werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Unter Rühren werden hierzu 301 mg (2.9 mmol, 1.6 eq) TIPSCl gegeben. Diese Mischung wird über Nacht gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, die vereinigten organischen Phasen werden über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH, 10:1). Das Produkt wird als leicht gelbliches, hochviskoses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 63 % (mmol, mg)

*Summenformel:* C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>1</sub>Si

*Molmasse:* 323.26

**Drehwert:**

[α]<sub>D</sub> = 112.8° (c 1.035, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

ν 2944 (s), 2892 (s), 2864 (s), 1636 (w), 1464 (m), 1384 (w), 1320 (w), 1256 (w), 1120 (m), 1092 (m), 1056 (m), 1012 (m), 996 (m), 936 (w), 916 (m), 880 (m), 844 (w), 804 (m) cm<sup>-1</sup>

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  5.93 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 5.04 (ddd,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1 H, H-11), 5.03 (ddd,  $J = 13$  Hz,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1 H, H-11), 3.82 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 5.3$  Hz, 1 H, H-9), 3.72 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 8$  Hz, 1 H, H-9), 3.02-2.79 (m, 4 H, H-2, H-7, H-7, H-6), 2.76 (ddd,  $J = 14$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, H-6), 2.29-2.20 (m, 1 H, H-5), 1.80-1.73 (m, 1 H, H-4), 1.69-1.52 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3), 1.10 (s, 18 H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.09 (s, 3 H, H-12)

 **$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):**

$\delta_{\text{C}}$  140.73 (CH, C-10), 114.16 (CH<sub>2</sub>, C-11), 65.94 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.28 (CH, C-2), 49.39 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.86 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.19 (CH, C-5), 27.71 (CH, C-4), 26.81 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.95 (CH<sub>2</sub>, C-3), 17.95 (CH<sub>3</sub>), 11.89 (CH, C-12)

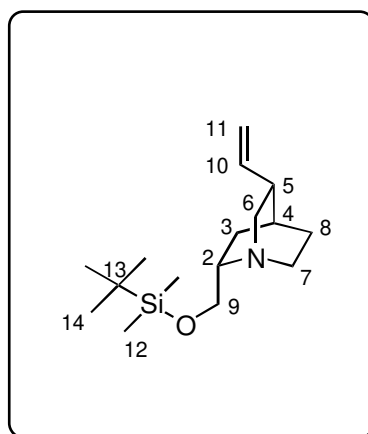
**MS  $m/z$ :**

$M^+$ , 323 (22.00), 281 (100), 268 (1.83), 238 (12.04), 226 (2.91), 196 (1.88), 186 (3.06), 174 (2.74), 149 (8.36), 131 (22.72), 115 (2.74), 103 (19.22), 91 (3.87), 75 (22.15)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>1</sub>Si: 323.2644, gefunden: 323.2645.

(1S,2S,4S,5R)-2-(Tert.-butyl-dimethylsilyloxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **130**:



300 mg (1.8 mmol) QCI **34**, 284  $\mu\text{l}$  (3.6 mmol, 2 eq) Et<sub>3</sub>N, DMAP (katal.) werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Unter Rühren werden hierzu 301 mg (2.9 mmol, 1.6 eq) TBDMSCl gegeben. Diese Mischung wird über Nacht gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, die vereinigten organischen Phasen werden über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird



säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH, 10:1). Das Produkt wird als leicht gelbliches, hochviskoses Öl erhalten.

*Ausbeute:* 71 % (12.8 mmol, 359 mg)

*Summenformel:*  $C_{16}H_{31}NO_1Si$

*Molmasse:* 281.22

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3080 (w), 2938 (s), 2868 (s), 1636 (m), 1600 (w), 1472 (m), 1452 (m), 1388 (w), 1360 (w), 1340 (w), 1320 (w), 1256 (m), 1228 (w), 1116 (m), 1072 (m), 1052 (m), 1024 (m), 994 (w), 960 (w), 936 (w), 917 (m), 832 (s)  $cm^{-1}$

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, ohne TMS):**

$\delta_H$  5.82 (ddd,  $^3J_{trans} = 17.5$  Hz,  $^3J_{cis} = 9.8$  Hz,  $^2J = 7.5$  Hz, 1 H, H-10), 4.94 (ddd,  $J = 10$  Hz,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11), 4.93 (ddd,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11), 3.63 (dd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, H-9), 3.60 (dd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, H-9), 2.91-2.64 (m, 5 H, H-2, H-6, H-6, H-7, H-7), 2.26-2.07 (m, 1 H, H-5), 1.71-1.65 (m, 1 H, H-4), 1.59-1.48 (m, 2 H, H-3, H-3), 1.51 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H, H-8), 1.48 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H, H-8), 0.83 (s, 9 H, H-14), 0.1 (s, 6 H, H-12)

**<sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, ohne TMS):**

140.72 (CH, C-10), 114.28 (CH<sub>2</sub>, C-11), 65.52 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.24 (CH, C-2), 49.38 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.61 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.12 (CH, C-5), 24.78 (CH, C-4), 26.79 (CH<sub>2</sub>, C-8), 26.00 (CH<sub>3</sub>, C-14), 24.60 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.13 (C<sub>q</sub>, C-13), -5.59 (CH<sub>3</sub>, C-12), -5.68 (CH<sub>3</sub>, C-12)

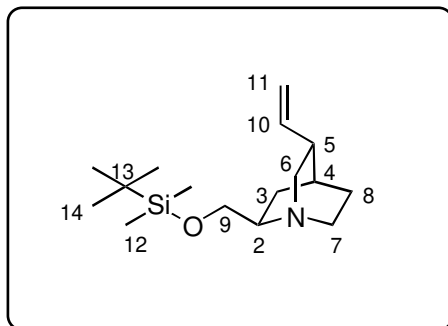
**MS *m/z*:**

281 ( $M^+$ , 14.21), 266 (8.32), 240 (9.45), 224 (100), 210 (2.17), 170 (3.43), 149 (5.72), 136 (57.84), 122 (3.81), 108 (12.62), 91 (4.91), 73 (14.78)

**HRMS:**

berechnet für  $C_{16}H_{31}NO_1Si$ : 281.2175, gefunden: 281.2171.

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-(*Tert.*-butyl-dimethylsilyloxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan **131**:



300 mg (1.8 mmol) QCD **35**, 284  $\mu$ l (3.6 mmol, 2 eq) Et<sub>3</sub>N, DMAP (katal.) werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Unter Rühren werden hierzu 301 mg (2.9 mmol, 1.6 eq) TBDMSCl gegeben. Diese Mischung wird über Nacht gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, die vereinigten organischen Phasen werden über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/MeOH, 10:1). Das Produkt wird als leicht gelbliches, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 73 % (13 mmol, 367 mg)

Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>1</sub>Si

Molmasse: 281.22

#### Drehwert:

$[\alpha]_D = 115.3^\circ$  (c 1.15, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

#### IR (CHCl<sub>3</sub>):

$\nu$  3080 (w), 2932 (s), 2860 (s), 1636 (m), 1600 (w), 1472 (m), 1388 (w), 1360 (w), 1340 (w), 1320 (w), 1256 (m), 1228 (w), 1164 (w), 1116 (m), 1088 (m), 1056 (m), 1024 (m), 1004 (w), 960 (w), 936 (w), 912 (m), 836 (s) cm<sup>-1</sup>

#### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, ohne TMS):

$\delta_H$  5.89 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>trans</sub> = 17.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>cis</sub> = 10 Hz, <sup>2</sup>*J* = 7.4 Hz, 1 H, H-10), 5.01 (ddd, *J* = 10 Hz, *J* = 1.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H-11), 5.00 (ddd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H-11), 3.69 (dd, *J* = 10 Hz, 1 H, H-9), 3.60 (dd, *J* = 10 Hz, *J* = 7 Hz, 1 H, H-9), 2.97-2.76 (m, 4 H, H-2, H-6, H-7, H-7), 2.74 (ddd, *J* = 14 Hz, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H-6), 2.26-2.17 (m, 1 H, H-5), 1.76-1.70 (m, 1 H, H-4), 1.62-1.54 (m, 2 H, H-3, H-3), 1.51 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, H-8), 1.48 (d, *J* = 3 Hz, 1 H, H-8), 0.90 (s, 9 H, H-14), 0.07 (s, 6 H, H-12)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, ohne TMS):**

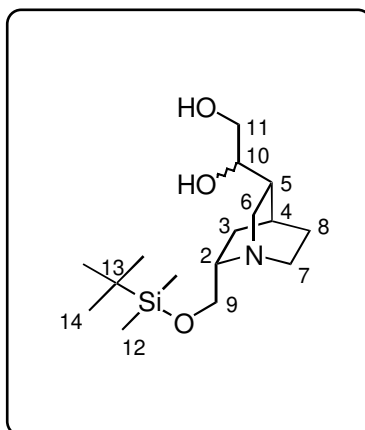
$\delta_{\text{C}}$  140.83 (CH, C-10), 114.23 (CH<sub>2</sub>, C-11), 65.65 (CH<sub>2</sub>, C-9), 57.26 (CH, C-2), 49.46 (CH<sub>2</sub>, C-6), 48.72 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.21 (CH, C-5), 27.83 (CH, C-4), 26.87 (CH<sub>2</sub>, C-8), 26.01 (CH<sub>3</sub>, C-14), 24.70 (CH<sub>2</sub>, C-3), -5.27 (CH<sub>3</sub>, C-12), -5.32 (CH<sub>3</sub>, C-12)

**MS  $m/z$ :**

282 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 12.27), 281 ( $\text{M}^+$ , 2.20), 266 (11.42), 240 (10.45), 224 (100), 210 (2.17), 184 (1.81), 170 (5.57), 149 (6.59), 136 (39.91), 122 (3.83), 108 (11.64), 91 (4.90), 73 (19.66)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$ : 281.2175, gefunden: 281.2175.

**1-((1S,3R,4S,6S)-6-Silyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-ethan-1,2-diol **132**:**

Eine 0.1 M Lösung von  $\text{OsO}_4$  (0.24 ml, 0.01 eq) in *tert.*-Butanol wird unter Argon zu silyliertem QCI **130** (2.4 mmol, 675 mg), Kaliumcarbonat (940 mg, 6.81 mmol, 2.8 eq) und  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (2240 mg, 6.81 mmol, 2.8 eq) in einem Zwei-Phasen-System aus *tert.*-Butanol/Wasser (20 ml, 1:1) gegeben. Nach 7 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch mit Chloroform verdünnt, mit einer ges.  $\text{NaHSO}_3/\text{NaCl}$ -Lösung (1:1) gewaschen und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (MTBE/MeOH, 5:1) liefert einen farblosen Feststoff.

*Ausbeute:* 89 % (2.136 mmol, 673 mg)

*Summenformel:*  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$

*Molmasse:* 315.22

Epimerenverhältnis: 2.9/2

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**

$\nu$  3392 (m), 2952 (s), 2928 (s), 2884 (m), 2860 (m), 1600 (w), 1460 (m), 1388 (m), 1360 (w), 1324 (w), 1256 (m), 1120 (m), 1088 (m), 1004 (m), 972 (w), 940 (w), 908 (w), 836 (s), 796 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, ohne TMS):**

$\delta_{\text{H}}$  4.21 (bs, 4 H, OH), 3.68-3.42 (m, 8 H, H-11, H-11, H-11, H-11, H-10, H-10, H-9, H-9), 3.36-3.22 (m, 2 H, H-9, H-9), 3.13-2.91 (m, 6 H, H-2, H-2, H-7, H-7, H-6, H-6), 2.81 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 10$  Hz,  $J = 6.1$  Hz, H-6), 2.71-2.52 (m, 2 H, H-7, H-7), 2.39 (ddd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, H-6), 2.10-2.00 (m, 1 H, H-4), 1.85-1.31 (m, 9 H, H-3, H-4, H-3, H-5, H-5, H-8, H-8, H-8, H-8), 1.24-1.08 (m, 2 H, H-3, H-3), 0.81 (s, 18 H, H-14), 0.10 (s, 6 H, H-12), 0.0 (s, 6 H, H-12)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, ohne TMS):**

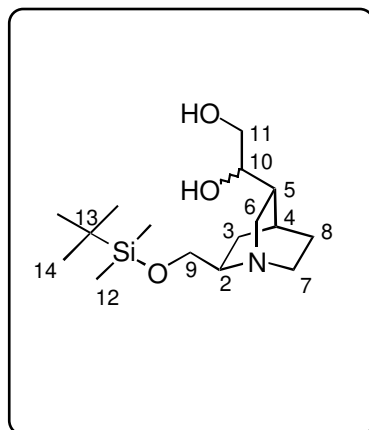
$\delta_{\text{C}}$  72.94, 72.30 (CH, C-10), 64.19, 64.10 (CH<sub>2</sub>, C-11), 63.75, 63.37 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.42, 56.10 (CH, C-2), 52.35, 52.25 (CH<sub>2</sub>, C-6), 40.84, 40.69 (CH<sub>2</sub>, C-7), 36.37, 36.12 (CH, C-5), 26.10, 25.94 (CH<sub>2</sub>, C-8), 24.65, 24.62 (CH<sub>3</sub>, C-12), 23.16 (CH<sub>2</sub>, C-3), 22.68, 20.68 (CH, C-4), 16.90, 16.85 (C<sub>q</sub>, C-13), -6.72, -6.75 (CH<sub>3</sub>, C-14)

**MS  $m/z$ :**

315 (11.37), 300 (11.63), 284 (20.60), 270 (2.41), 258 (100), 242 (5.83), 228 (5.44), 199 (6.12), 184 (3.31), 170 (18.91), 152 (5.94), 142 (13.99), 122 (3.41), 105 (17.00), 96 (2.51), 82 (4.42), 73 (13.45)

**HRMS:**

berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Si: 315.2230, gefunden: 315.2229.

**1-((1S,3R,4S,6S)-6-Silyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-ethan-1,2-diol **133**:**

Eine 0.1 M Lösung von  $\text{OsO}_4$  (0.24 ml, 0.01 eq) in *tert.*-Butanol wird unter Argon zu silyliertem QCD **131** (2.4 mmol, 675 mg), Kaliumcarbonat (940 mg, 6.81 mmol, 2.8 eq) und  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (2240 mg, 6.81 mmol, 2.8 eq) in einem Zwei-Phasen-System aus *tert.*-Butanol/Wasser (20 ml, 1:1) gegeben. Nach 7 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch mit Chloroform verdünnt, mit einer ges.  $\text{NaHSO}_3/\text{NaCl}$ -Lösung (1:1) gewaschen und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (MTBE/MeOH, 5:1) liefert einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 90 % (2.16 mmol, 681 mg)

Summenformel:  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$

Molmasse: 315.22

Epimerenverhältnis: 2.8/2

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3392 (m), 2948 (s), 2928 (s), 2880 (m), 2862 (m), 1460 (m), 1388 (m), 1364 (w), 1322 (w), 1256 (m), 1120 (m), 1078 (m), 1004 (m), 972 (w), 834 (s)  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, ohne TMS):**

$\delta_{\text{H}}$  3.92 (bs, 4 H, OH), 3.83-3.66 (m, 8 H, H-11, H-11, H-11, H-11, H-10, H-10, H-9, H-9), 3.44 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1 H, H-9), 3.38 (dd,  $J = 11.8$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, 1 H, H-9), 3.15-2.81 (m, 9 H, H-2, H-2, H-7, H-7, H-7, H-7, H-6, H-6, H-6), 2.67 (m, 1 H, H-6), 2.22-2.18 (m, 1 H, H-4), 1.91-1.83 (m, 2 H, H-5, H-5), 1.72-1.63 (m, 4 H, H-8, H-8, H-8, H-8), 1.63-1.57 (m, 4 H, H-8, H-8, H-8, H-8), 1.28-1.18 (m, 2 H, H-3, H-3), 0.91 (s, 18 H, H-14), 0.1 (s, 12 H, H-12)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, ohne TMS):**

$\delta_{\text{C}}$  73.51, 71-91 (CH, C-10), 67.95, 64.52 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 64.89, 64.49 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 57.46, 57.31 (CH, C-2), 49.30, 49.07 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 46.54, 45.98 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 37.84, 37.50 (CH, C-5), 26.54, 26.30 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.82 ( $\text{CH}_3$ , C-12), 25.58, 25.31 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 24.18, 23.79 (CH, C-4), 18.37, 18.36 ( $\text{C}_q$ , C-13), -5.30, -5.34 ( $\text{CH}_3$ , C-14)

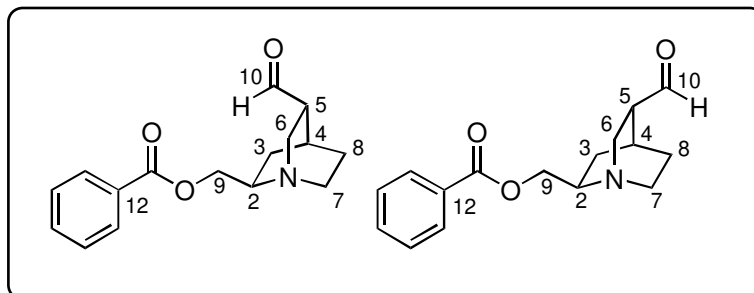
**MS  $m/z$ :**

315 (9.44), 300 (10.22), 284 (22.14), 270 (1.17), 258 (100), 242 (3.78), 228 (6.12), 199 (4.43), 184 (1.01), 170 (16.31), 152 (6.21), 142 (15.22), 122 (2.88), 105 (11.97), 96 (1.48), 82 (5.26), 73 (16.11)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$ : 315.2230, gefunden: 315.2227.

(1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-6-Benzoyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbaldehyd



**Zweistufige Synthese:**

Eine 0.1 M Lösung von  $\text{OsO}_4$  (0.24 ml, 0.01 eq) in *tert*.-Butanol wird unter Argon zu benzyliertem QCD **125** (2.4 mmol, 651 mg), Kaliumcarbonat (940 mg, 6.81 mmol, 2.8 eq) und  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (2240 mg, 6.81 mmol, 2.8 eq) in einem Zwei-Phasen-System aus *tert*.-Butanol/Wasser (20 ml, 1:1) gegeben. Nach 8 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch mit Chloroform verdünnt, mit einer ges.  $\text{NaHSO}_3/\text{NaCl}$ -Lösung (1:1) gewaschen und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt (Ausbeute (Diole): 44 %, 1.05 mmol, 322mg).

Die Lösung der diastereomeren Diole (322 mg, 1.056 mmol) in 4 ml Dichlormethan wird unter intensivem Rühren zu einer Suspension von Silicagel (2.0 g) und Natriumperiodat (282 mg, 1.3 mmol, 1.3 eq) in einem Gemisch aus 16 ml Dichlormethan und 2 ml Wasser gegeben. Nach 4 h Rühren bei RT wird das Silicagel abfiltriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und die organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung liefert die diastereomeren Aldehyde in einem Verhältnis von 5:1 als gelbes, hochviskoses Öl.

*Ausbeute (2. Stufe):* 44 % (0.465 mmol, 127 mg)

*Summenformel:*  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

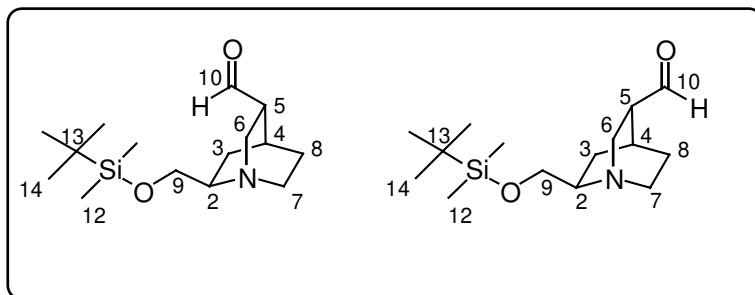
*Molmasse:* 273.17

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, ohne TMS):**

$\delta_{\text{H}}$  9.85 (m, 1 H, H-10), 9.83 (m, 1 H, H-10), 7.65-7.45 (m, 10 H, H-Aryl), 4.59-4.43 (m, 2 H, H-9, H-9), 4.36 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 6$  Hz, 1 H, H-9), 4.05-3.95 (m, 1 H, H-9), 3.62-3.55 (m, 2 H, H-6, H-6), 3.48-3.38 (m, 1 H, H-7), 3.35-3.27 (m, 1 H, H-7), 3.26-3.15 (m, 2 H, H-2, H-2), 3.09-3.0 (m, 1 H, H-7), 2.99-2.90 (m, 1 H, H-7), 2.84-2.76 (m, 2 H, H-6, H-6), 2.14-2.06 (m, 1 H, H-3), 1.88-1.78 (m, 4 H, H-4, H-4, H-3, H-5), 1.66-1.52 (5 H, H-8, H-8, H-8, H-8, H-5), 1.37-1.24 (m, 2 H, H-3, H-3)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, ohne TMS):**

$\delta_{\text{C}}$  201.89, 201.74 (CH, C-10), 133.26, 132.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , C-11), 129.83, 129.79, 128.47, 128.43, 128.40 (CH, C-12, C-13), 64.52, 64.44 ( $\text{CH}_2$ , C-9), 54.90, 54.41 (CH, C-2), 47.80, 47.69 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 41.22, 41.12 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 40.93, 40.91 (CH, C-5), 26.05, 25.19 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 22.99, 22.95 (C-4), 21.64 ( $\text{CH}_2$ , C-3)

**(1S,3R,4S,6S)-6-Silyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbaldehyd 134:**

Eine Lösung der diastereomeren Diole **133** (630 mg, 2.0 mmol) in 4 ml Dichlormethan wird unter intensivem Rühren zu einer Suspension von Silicagel (4.0 g) und Natriumperiodat (556 mg, 260 mmol, 1.3 eq) in einem Gemisch aus 32 ml Dichlormethan und 4 ml Wasser gegeben. Nach 4 h Rühren bei RT wird das Silicagel abfiltriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und die organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung liefert die diastereomeren Aldehyde in einem Verhältnis von 5:1 als gelbes, hochviskoses Öl.

*Ausbeute:* 68 % (1.36 mmol, 387 mg)

*Summenformel:*  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$

*Molmasse:* 284.21

Epimerenverhältnis: 5:1

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):**

$\nu$  3052 (w), 2952 (s), 2928 (s), 2884 (m), 2856 (m), 1720 (m), 1692 (w), 1600 (w), 1464 (m), 1388 (m), 1360 (m), 1116 (m), 1024 (m), 1004 (m), 956 (w), 936 (w), 908 (m), 836 (m)  $\text{cm}^{-1}$

 **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, ohne TMS):**

$\delta_{\text{H}}$  9.69 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1 H, H-10), 9.68 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1 H, H-10), 3.69-3.58 (m, 4 H, H-9, H-9, H-9, H-9), 3.55-3.50 (m, 1 H), 3.43-3.33 (m, 1 H), 3.16 (ddd,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 5.5$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-6), 3.04 (ddd,  $J = 14.3$  Hz,  $J = 10$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, H-6), 3.02-2.68 (m, 8 H), 2.43-2.34 (m, 1 H, H-5), 2.33-2.26 (m, 1 H, H-5), 1.79-1.58 (m, 6 H, H-3, H-4, H-3, H-8, H-8, H-3), 1.55-1.37 (m, 4 H, H-3, H-8, H-8, H-3), 0.81 (s, 18 H, H-14), 0.11 (s, 12 H, H-12)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, ohne TMS):**

$\delta_{\text{C}}$  203.97, 203.73 (CH, C-10), 65.74, 65.19 (CH<sub>2</sub>, C-9), 56.97, 56.79 (CH, C-2), 49.76, 49.55 (CH<sub>2</sub>, C-6), 49.46, 49.16 (CH<sub>2</sub>, C-7), 42.07, 41.86 (CH, C-5), 29.88 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.80 (C-14), 23.58, 23.42 (CH, C-4), 21.63 (CH<sub>2</sub>, C-3), 18.33, 18.22 (C<sub>q</sub>, C-13), -5.40 (CH<sub>3</sub>, C-12), -5.40 (CH<sub>3</sub>, C-12)

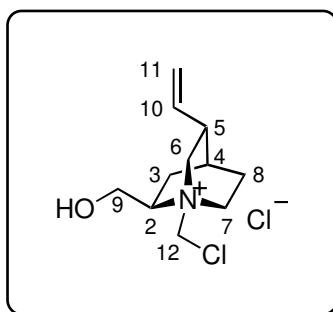
**MS  $m/z$ :**

284 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 2.45), 268 (2.09), 241 (2.14), 226 (20.77), 212 (2.49), 184 (3.93), 168 (3.11), 152 (1.74), 132 (4.42), 119 (4.01), 91 (2.00), 83 (100), 75 (81.16)

**HRMS:**

berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$ : 284.2045, gefunden: 284.1997.

((1S,2R,4S,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan)-ylchloromethyl-ammoniumchlorid



40 mg (0.24 mmol) QCD **35** werden in ein Probenglas gegeben und in 1 ml abs. Dichlormethan gelöst. Das Probenglas wird danach verschlossen. Nach etwa 20 d wird das restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Auf diese Weise wird das Produkt als ein hochviskoses, gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 100 % (0.24 mmol, 61 mg)

Summenformel:  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOCl}_2$

Molmasse: 251.91

 **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz):**

$\delta_{\text{H}}$  5.97 (ddd,  $^3J_{\text{trans}} = 17.3$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.3$  Hz,  $^2J = 4$  Hz, 1 H, H-10), 5.28 (ddd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-11<sub>trans</sub>), 5.27 (ddd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-11<sub>cis</sub>), 4.36 (m, 1 H, H-6), 4.15-4.07 (m, 1 H, H-7), 3.95-3.86 (m, 1 H, H-7), 3.78-3.71 (m, 1 H, H-2), 3.52-3.37 (m, 1 H, H-2), 3.00-2.89 (m, 2 H, H-12), 2.44-2.37 (m, 1 H, H-6), 2.20-2.06 (m, 1 H, H-5), 1.99-1.90 (m, 1 H, H-3), 1.79-1.75 (m, 1 H, H-4), 1.69-1.63 (m, 2 H, H-8), 1.51 (dddd,  $J = 14$  Hz,  $J = 12$  Hz,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1 H, H-3)



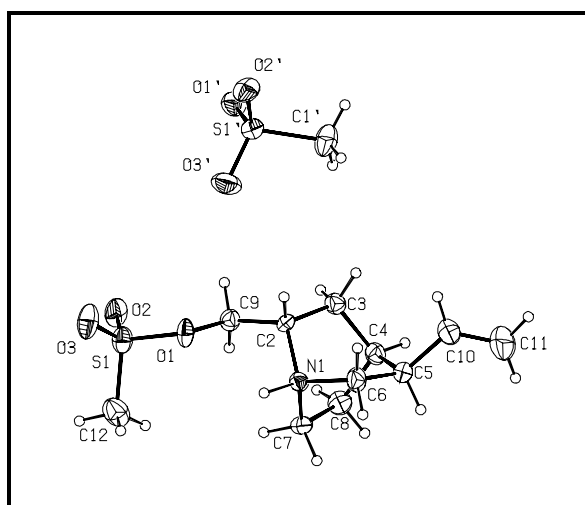
### 10.3 Anhang

#### 10.3.1 Röntgenstrukturanalyse

Neben den im folgenden aufgeführten Details sind jeweils zusätzliche Daten verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

**Röntgenstrukturaufklärung der Verbindung 52:** farblose Plättchen



#### Kristalldaten:

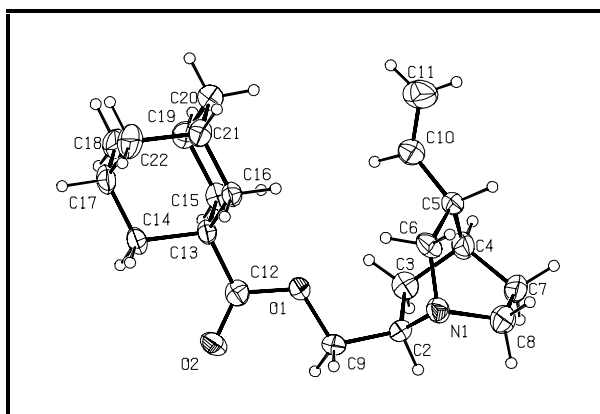
Summenformel	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub> S <sub>2</sub>		
Molmasse [g/mol]	341.43		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P 21 (No. 4)		
a, b, c [Å]	10.015 (2)	7.844(1)	10.820 (2)
α, β, γ [deg]	90	98.12 (2)	90
V [Å <sup>3</sup> ]	841.5 (3)		

Z	2	
D (obs), D (Calv) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.348
F (000) [Elektronen]	364	
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	3.4	
Kristallgröße [mm]	0.04 x 0.37 x 0.26	

### Meßbedingungen:

Temperatur [K]	300
Bestrahlung [Å]	MoKα 0.71073
(Graphit-Monochromator)	

### Röntgenstrukturaufklärung der Verbindung 128: farblose Nadeln

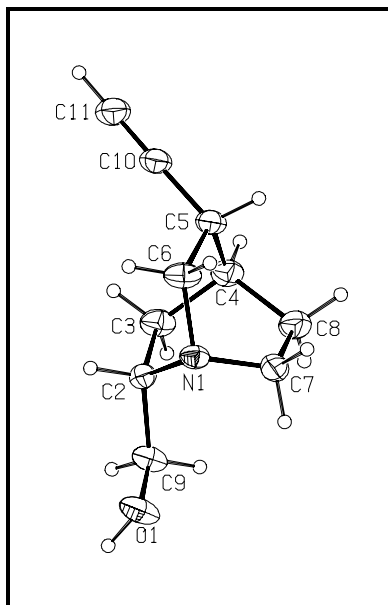


### Kristalldaten:

Summenformel	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>		
Molmasse [g/mol]	329.48		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P21 (No. 4)		
a, b, c [Å]	11.248 (4)	6.784 (2)	13.077 (5)
α, β, γ [deg]	90	115.04 (4)	90
V [Å <sup>3</sup> ]	904.1 (6)		
Z	2		
D (obs), D (Calv) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.210	
F (000) [Elektronen]	360		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	0.8		
Kristallgröße [mm]	0.10 x 0.33 x 0.20		

**Meßbedingungen:**

Temperatur [K]	300 K
Bestrahlung [ $\text{\AA}$ ]	MoKa 0.71073
(Graphit-Monochromator)	

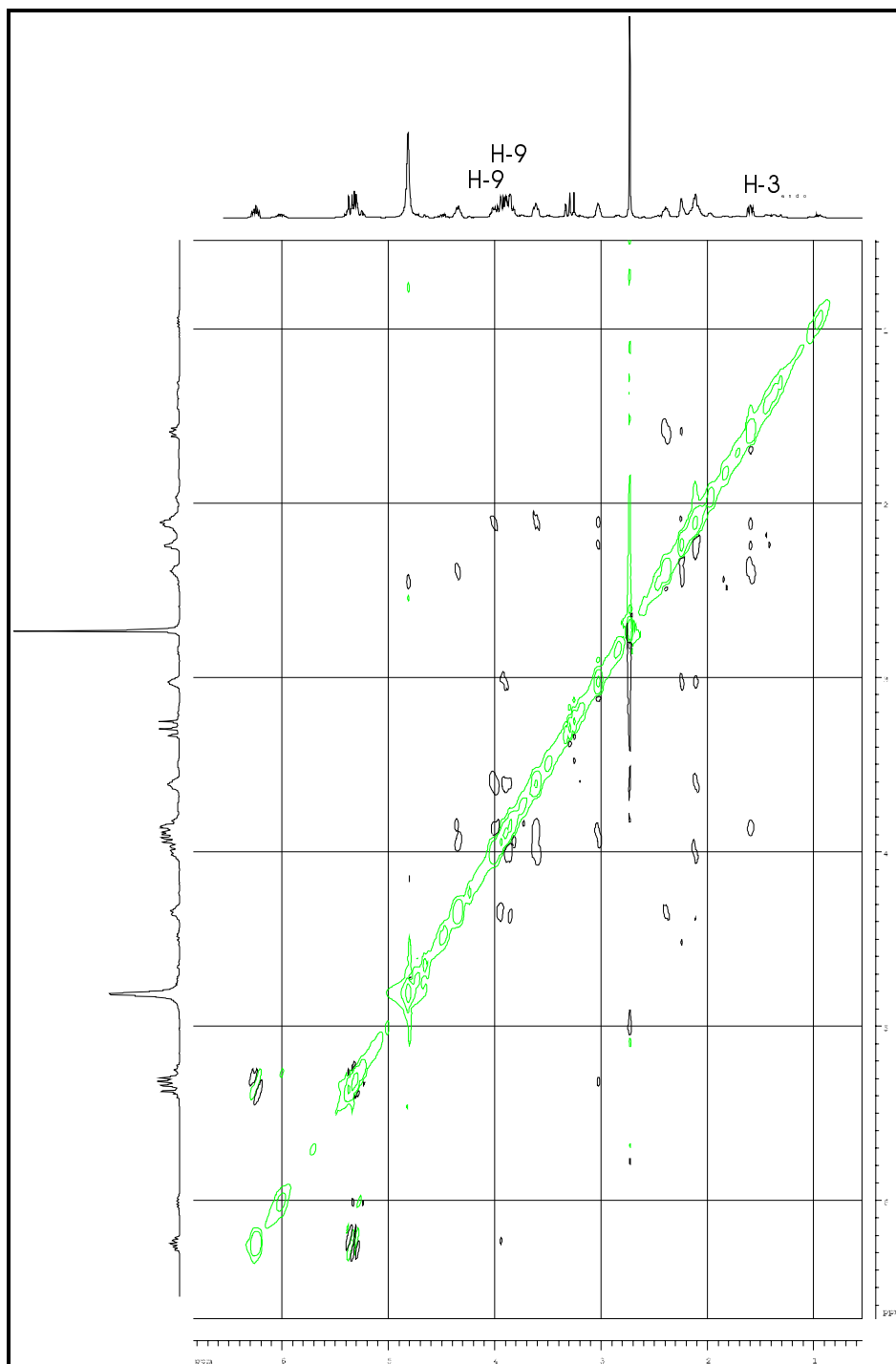
**Röntgenstrukturaufklärung der Verbindung 120: farblose Nadeln****Kristalldaten:**

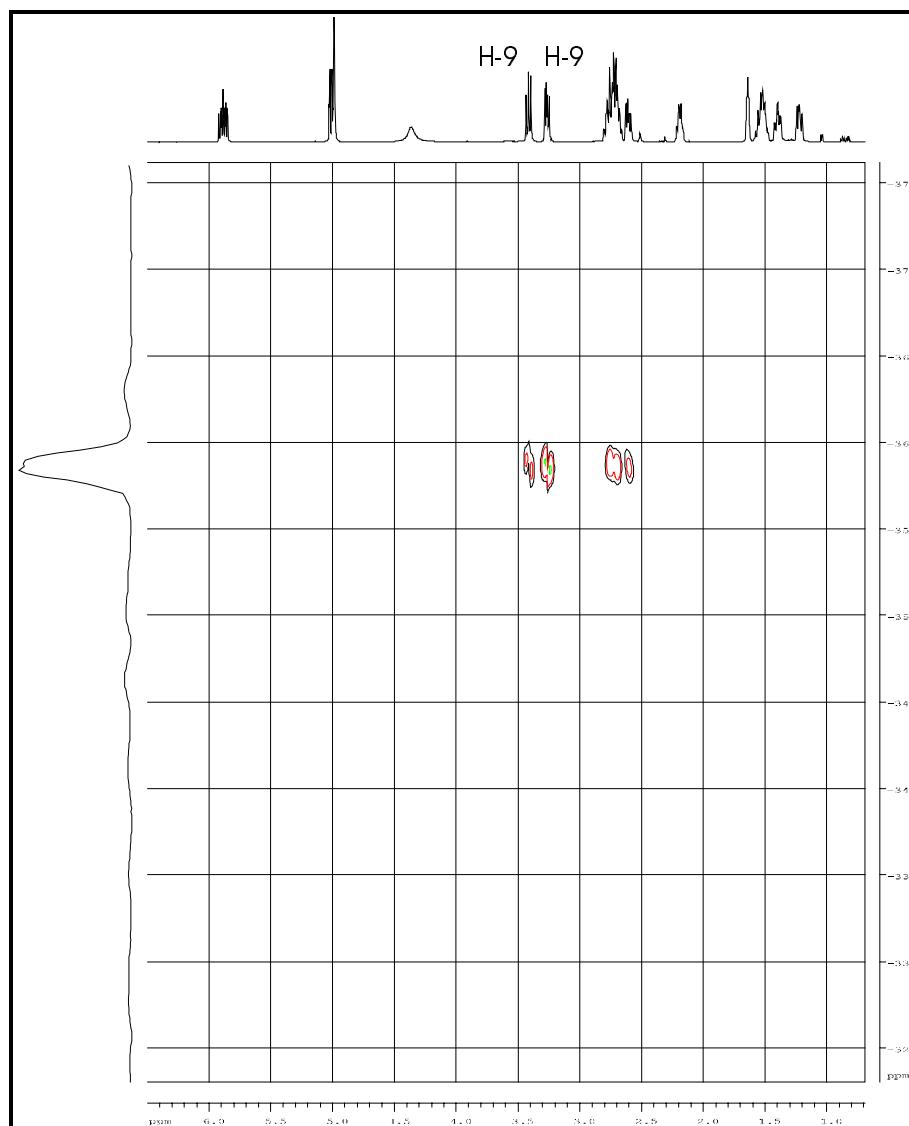
Summenformel	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$		
Molmasse [g/mol]	165.12		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P21 (No. 4)		
a, b, c [ $\text{\AA}$ ]	7.017 (2)	6.989 (1)	9.648 (2)
$\beta$ [deg]	93.26 (2)		
V [ $\text{\AA}^3$ ]	472.4		
Z	2		
Mu (MoK) [ $\text{cm}^{-1}$ ]	0.75		
Kristallgröße [mm]	0.04 x 0.13 x 4		

**Meßbedingungen:**

Temperatur [K]	300 K
Bestrahlung [ $\text{\AA}$ ]	MoKa 0.71073
(Graphit-Monochromator)	

## 10.3.2 NMR-Experimente

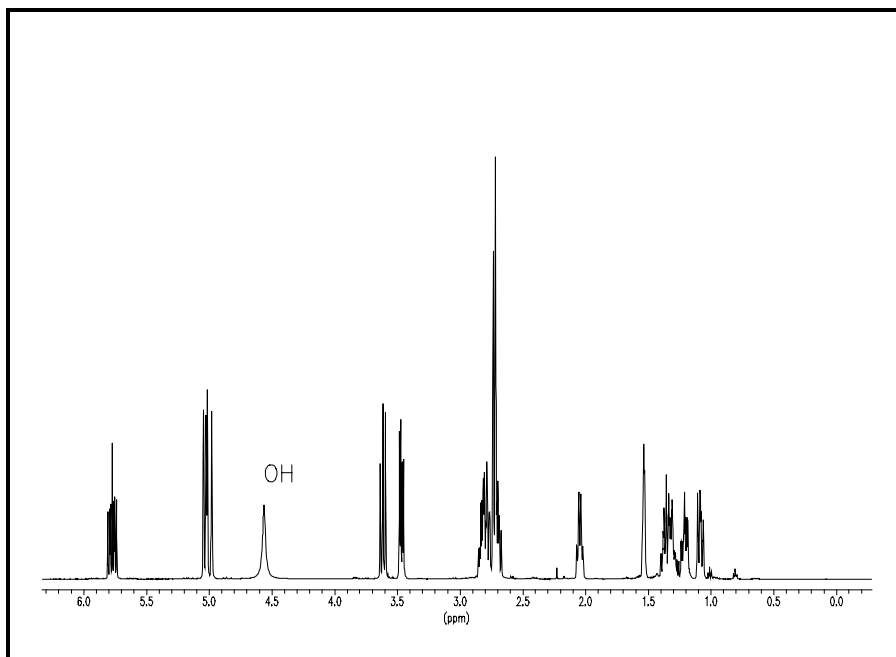
**NOESY-Spektrum der Verbindung 53:**

**$^{15}\text{N}/^1\text{H}$ -Spektrum der Verbindung 35:**

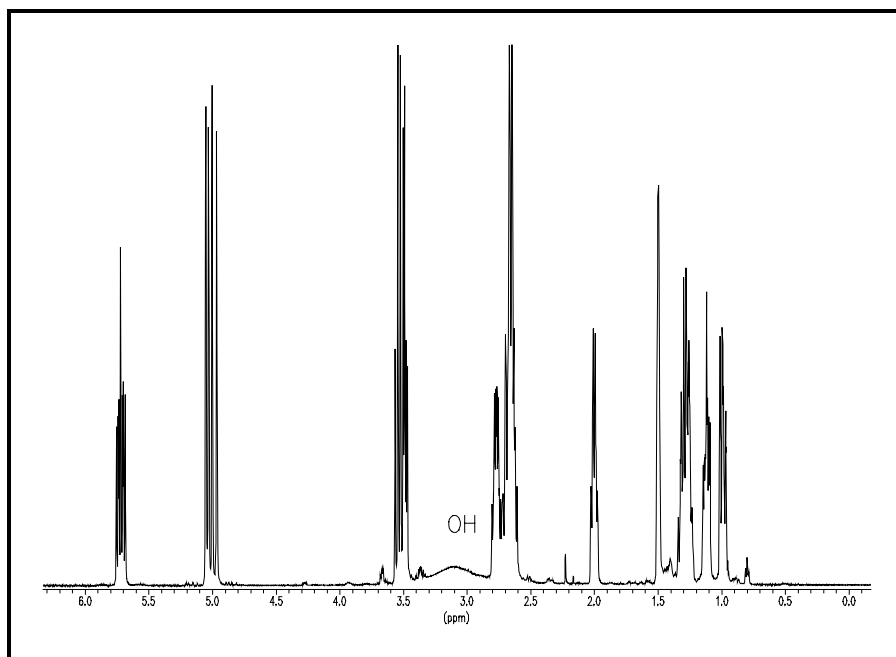
Die *cross peaks* für die H9/N1-Kopplung sind deutlich zu erkennen. Bei Chinin sind lediglich die Kopplungen von N1 mit den  $\alpha$ -Protonen zu beobachten.

**Beweis für intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen bei der Verbindung 34:**

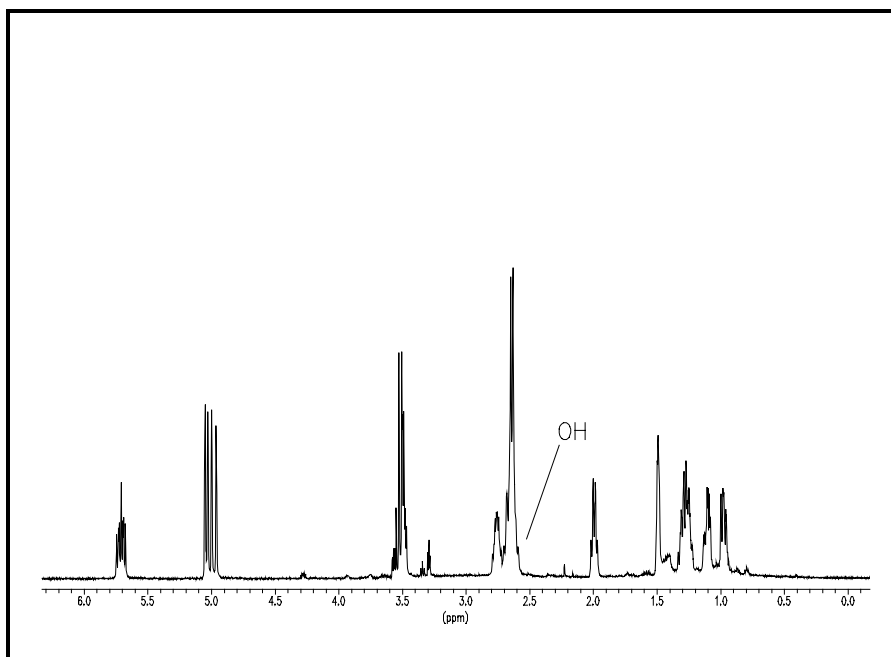
$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Benzol,  $c = 285 \text{ mg/ml}$ ):



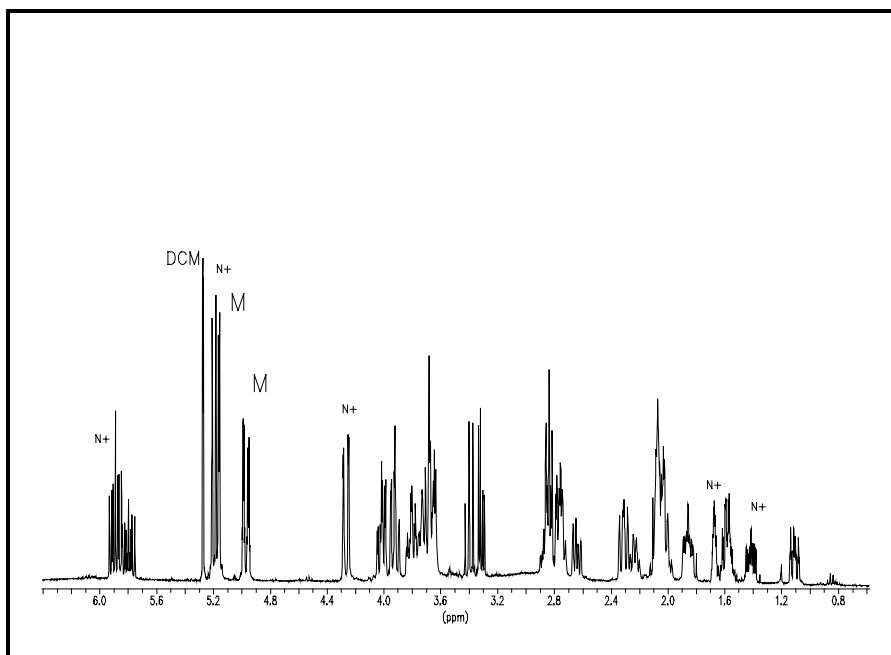
$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Benzol,  $c = 28.5 \text{ mg/ml}$ ):



$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Benzol,  $c = 7 \text{ mg/ml}$ ):



$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum während der Reaktion von **35** zu **49** (zur Zeit  $t = 11 \text{ d}$ ):



Die Signale, die deutlich im Mischspektrum als Signale der Verbindung **49** zu erkennen sind, sind mit  $\text{N}^+$  gekennzeichnet. Durch die Integration der Signale, die mit M bezeichnet sind, wurde die Veränderung der Konzentrationen des Eduktes und des Produktes ermittelt.

# Curriculum vitae

## Persönliche Daten

Geburtstag 29.01.1970  
Geburtsort Hameln  
Eltern Gerd Schrake  
Helga Schrake, geb. Lensch  
Familienstand ledig

## Schulbildung

1976 - 1980 Grundschule Flegessen  
1980 - 1982 Orientierungsstufe Bad Münder  
1982 - 1989 Schiller-Gymnasium Hameln  
05/1989 Allgemeine Hochschulreife

## Wehrdienst

06/1989 - 08/1990 Grundwehrdienst

## Studium

10/1990 Immatrikulation an der Universität Hannover für das Studienfach Chemie (Diplom)  
02/1993 Diplomvorprüfung  
10/1994 - 4/1995 Forschungsaufenthalt im Arbeitskreis von Dr. G. Lodder/Prof. Dr. Cornelisse an der Rijksuniversiteit te Leiden, Niederlande  
Thema der Arbeit: „*Photochemistry of vinyl halides*“  
12/1995 Diplomhauptprüfung  
12/1995 - 07/1996 Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, Institut für Organische Chemie der Universität Hannover  
Titel: „*Modellstudien zur Synthese von Laurencia-Ringethern*“

## Promotion

seit 07/1996 Anfertigung der Dissertation bei Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, Institut für Organische Chemie der Universität Hannover  
11/1996 - 01/1999 Stipendiat der Graduierten-Förderung des Landes Niedersachsen

## Publikationen

- Schrake, O.; Braje, W. M.; Hoffmann, H. M. R.; Wartchow, R., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3717
- Hoffmann, H. M. R.; Schrake, O., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1051
- Wartchow, R.; Schrake, O.; Braje, W. M.; Hoffmann, H. M. R., *Z. Krist. NCS* **1999**, 214, 285



